ACTA PARASITOLOGICA POLONICA
VOL. I WARSZAWA 10.X.1953 FASC. 8

Z Państwowego Instytutu Medycyny Morskiej i Tropikalnej w Gdańsku
Dyrektor Instytutu: Prof. dr Jerzy Morzycki

Zbigniew KOZAR

Wartość i znaczenie próby śródskórnej dla rozpoznawania toksoplazmozy

Ценность и значение межкожной пробы для распознавания токсоплазмоза

Value and significance of the intradermal test for the diagnosis of toxoplasmosis

I. Wstęp
II. Historyczny zarys badań nad próbą śródskórną 162
III. Cel i ogólne zasady badań 165
IV. Próba śródskórna 165
V. Praktyczne zastosowanie próby śródskórnej 200
VI. Streszczenie wyników i wnioski 216
Piśmiennictwo 220
РЕЗЮМЕ 222
SUMMARY 226

I. Wstęp

W świetle współczesnych badań naukowych toksoplazmoza jest ważną jednostką chorobową człowieka i zwierząt. Nie będzie przesadą, jeżeli stwierdzę za innymi autorami (jak np. Bamatter, 1952), że poznanie toksoplazmozy otwiera nowy rozdział w medycynie. Stwierdzenie etiologii tak wielu niezrozumiałych dotychczas objawów i zespołów objawowych jest ważnym postępem wiedzy lekarskiej, który pozwoli zapewne w przyszłości na dokładne zrozumienie epidemiologii i opracowanie wytycznych zwalczania i zapobiegania. Duża różnorodność objawów i występujących form, włączyły toksoplazmozę w orbitę zainteresowań

stała dostawa świeżej krwi ludzkiej na aktywator, trudności techniczne i czas badań. Próba barwna, mimo już kilkuletnich badań nie wyszła jeszcze poza granice specjalnych pracowni naukowych. W obecnej chwili wykonuje się ją w stosunkowo nielicznych laboratoriach na świecie, a w Polsce, o ile mi wiadomo, na większą skalę dotychczas jedynie w PIMMiT w Gdańsku. Z faktem tym łączą się dalsze trudności. Jedna pracownia nastawiona tylko ubocznie na to zagadnienie nie jest w stanie podołać dużej i stale jeszcze wzrastającej ilości nadchodzących prób z całego kraju. Przesyłanie materiału na większą odległość, szczególnie w porze letniej, odbija się bardzo ujemnie na jakości prób na skutek szybkiego spadku przeciwciał w badanej surowicy.

Druga próba — wiązania dopełniacza również jest trudna z uwagi na produkcję antygenu. Stosowana dotąd przeważnie metoda hodowli toksoplazm na zarodkach jaja kurzego i produkcji antygenu z zakażonych błon chorionallantois nie jest bez zarzutu, a poza tym jest również żmudna i kosztowna. Znacznie ulepszona technika W e s t p h a l'a (1951) z zastosowaniem różnych zabiegów biofizycznych i chemicznych, jak np. frakcjonowane działanie ultradźwiękami, pozwala rokować nadzieję, że antygen ten, w przyszłości produkowany na skalę fabryczną, będzie mógł znaleźć szerokie zastosowanie nawet w laboratoriach terenowych z uwagi na jego trwałość. Pozostanie jeszcze na pewno ważny moment ceny antygenu, który z wielu względów musi być kosztowny. Obecnie produkcja tego antygenu została przekazana jedynie firmie Hoechst w Niemczech.

Biorąc pod uwagę wymienione wyżej, tylko niektóre trudności, stoimy często w kłopotliwej sytuacji nie mogąc przyjść z pomocą choćby tylko najbliższym klinikom, nie mówiąc już o lekarzach terenowych, którzy, ze względu na charakter swej pracy, pozbawieni są wielu udogodnień dostępnych w większych środowiskach. Z uwagi na to postawiłem sobie za cel dokładnie opracować próbę alergiczną, poznać jej wartość i ewentualną możliwość szerszego zastosowania zarówno w diagnostyce poszczególnych przypadków, jak i w szerszych badaniach epidemiologicznych.

II. H i s t o r y c z n y z a r y s b a d a ń n a d p r ó b ą ś r ó d s k ó r n ą

Próba śródskórna przy toksoplazmozie została po raz pierwszy opracowana i wprowadzona w życie w r. 1948 przez F r e n k e l'a. Autor widząc braki i niedogodności znanych wówczas przy toksoplazmozie odczynów neutralizacyjnego

i wiązania dopełniacza bada możliwość zastosowania antygenów toksoplazmowych dla prób skórnych, które są łatwe, szybkie w wykonaniu i znacznie tańsze. Pierwszą sprawą, która zostaje rozstrzygnięta jest wybór dobrego antygenu. Porównując skuteczność dwu antygenów — wyprodukowanego z błon kosmówkowo-omoczniowych zarodków kurzych i płynu wysiękowego zakażonych chomików lub myszy — jako lepszy wybiera ostatni. Stosunek toksoplazm do komórek żywiciela jest w wypadku eksudatu korzystniejszy. Sprawa produkcji antygenu będzie jeszcze dokładniej rozważona w dalszej części niniejszej pracy. Antygen ten został przez Frenkel'a nazwany toksoplazminą *(„Toxoplasmin")*, która to nazwa utrzymała się do dziś.

W dwóch swoich pracach ukazujących się w r. 1948 i r. 1949 Frenkel porusza również zagadnienie swoistości próby śródskórnej porównując jej wyniki z odczynami serologicznymi — próbą neutralizacyjną i wiązania dopełniacza. Przy pomocy toksoplazminy bada różne grupy ludności, szczególnie pacjentów ze zmianami w oczach, analizując dokładniej wysoki procent dodatnich odczynów w przypadkach chorioretinitis i uveitis. Wnioski z doświadczeń autora z próbą śródskórną zostały między innymi omówione w następnych dwóch pracach o patologii toksoplazmozy (1949) i pięknie wydanej monografii wspólnie z Friedlander'em (1951).

Tak się złożyło, że właśnie rok 1948 przynosi znaczny postęp w diagnostyce serologicznej toksoplazmozy. Prócz pracy Frenkel'a ulepszona zostaje produkcja antygenu toksoplazmowego dla odczynu wiązania dopełniacza z zastosowaniem zarodków kurzych (Warren i Russ, 1948), a nade wszystko pojawia się próba barwna Sabin'a i Feldman'a (1948). Próba ta zupełnie dobra i swoista, oparta na całkiem nowych, nie znanych dotąd zasadach, szybko zdobywa szeroki rozgłos na całym świecie. Na terenie Europy propaguje ją Winsser już w 1948, za nim idą dalsi badacze w Niemczech — Piekarski, a przede wszystkim Westphal, który sam lub ze współpracownikami w kilku pracach dokładnie analizuje tę próbę i omawia jej znaczenie.

Być może, że atrakcyjność próby barwnej i jej szeroki rozgłos przyczyniły się do pozostawienia na dalszym planie próby śródskórnej. Autorytet Sabin'a, wielkiego znawcy toksoplazmozy jeszcze bardziej przechylił szalę na niekorzyść odczynu Frenkel'a. W pracy wspólnej z Feldman'em bada on również szereg osób śródskórnie, ale wyniki i wnioski pozwalają im na zajęcie dość nieprzychylnego stanowiska dla próby. Zaznaczyć tu należy, że Feldman i Sabin (1949) korzystali z antygenu wyprodukowanego na zarodkach kurzych, którego niższość rozstrzygnął już przed rokiem Frenkel.

Niemal równocześnie, bo już w r. 1949, ukazuje się praca zespołowa (Adams i inni), która omawia bardzo istotny temat współzależności wyników wszystkich prób znanych przy toksoplazmozie. Autorzy dochodzą do wniosku, że najlepszą i najodpowiedniejszą jest dziś próba barwna Sabin-Feldman'a.

W badaniach tych uwzględniono też próbę śródskórną wykonywaną antygenem częściowo otrzymanym od Frenkel'a, a częściowo własnej produkcji. W porównaniu wyników próby neutralizacyjnej i śródskórnej u 143 osób zgodność osiągają aż w 89%. Wyższą jednak zgodność znajdują w porównaniu próby neutralizacyjnej z barwną.

Nic więc dziwnego, że ogólna opinia wśród różnych autorów, zwłaszcza tylko referujących zagadnienie toksoplazmozy nie sprzyjała próbie śródskórnej. Głosy badaczy włoskich Tolentino i Razzi (1950) nie spotkały się z uznaniem, tym bardziej, że praca ich, referowana na zjeździe w Montecatini (1950) i ogłoszona tylko w pamiętniku, mało była znana na świecie.

Tymczasem znaczenie toksoplazmozy nabierało coraz większego rozgłosu. Przypadki zainteresowanych klinicystów nie zawsze mogły być potwierdzone, skoro próbę barwną wykonuje się tylko w nielicznych laboratoriach naukowych. Coraz dotkliwiej odczuwano brak próby łatwiejszej, dostępnej wszystkim, nawet zdala stojącym od ośrodków naukowych. W r. 1951 pisałem, wbrew panującej wówczas opinii, że próba śródskórna powinna znaleźć szerokie zastosowanie (Kozar). W tym czasie miałem już pierwsze wyniki zachęcające mnie do dalszych badań.

Lata 1951 i 1952 przynoszą nam nowe głosy różnych autorów zajmujących podobne do mojego stanowisko. Wielkim zwolennikiem próby śródskórnej jest badacz wiedeński Thalhammer. W kilku swych publikacjach podkreśla dużą swoistość odczynu skórnego i jakkolwiek widzi pewne jej braki ocenia jej wysoką wartość tak w badaniach indywidualnych jak i masowych. Thalhammer wspólnie z Janicek (1951) wprowadzają do prób śródskórnych zasadę alergometrii, opracowaną przez Gröera dla odczynów tuberkulinowych. Autor ten polemizuje między innymi z Westphal'em, który, jakkolwiek nie stosował prób śródskórnych, negatywnie się do nich ustosunkował.

W Anglii przy pomocy toksoplazminy badania prowadzi Fisher (1951) głównie wśród dzieci, we Włoszech — Buttitta i Terrana (1951) podnoszą również znaczenie próby alergicznej. Odczyn Frenkel'a znajduje zastosowanie tak samo na kontynencie amerykańskim, wprawdzie jeszcze nie w U.S.A., ale w Meksyku, czego dowodzą dwie prace na ten temat (Biagi, 1951, 1952). Klinika pediatryczna we Freiburgu pod kierownictwem prof. Keller'a wprowadza nowe poglądy na znaczenie prób immunobiologicznych przy toksoplazmozie, które zdobyły sobie uznanie wśród szeregu badaczy na specjalnej konferencji w Bad Homburg. Między innymi dotyczą one również odczynów skórnych. Zgodność wyników z próbami serologicznymi stawia je bardzo wysoko. Prace Keller'a i Vivell'a (1952) oraz Vivell'a (1952) świadczą o tym wyraźnie.

Ostatnio Fois i Vullo (1952) donoszą o badaniach przy pomocy próby śródskórnej w prowincji Sassari (Włochy).

W ten sposób prowadzone od 2 lat badania moje ukażą się już w atmosferze bardziej sprzyjającej, kiedy ogólna opinia została częściowo przełamana, a próba śródskórna zdobywa sobie prawo obywatelstwa niemal na całym świecie. Część tych publikacji doszła do mojej wiadomości już po zakończeniu badań lub w trakcie pisania niniejszej pracy. Nie żałuję jednak włożonego trudu, skoro podobne do moich wyniki już znajdują potwierdzenie w szeregu ośrodków.

III. Cel i ogólne zasady badań

Jak już zaznaczyłem pracę niniejszą zacząłem na początku r. 1951, ze względu jednak na trudności zdobywania materiałów do badań zakończyłem je dopiero w r. 1952. W wyborze tematu miałem dwa cele: 1. poznanie i dokładne opracowanie próby śródskórnej, 2. zapoczątkowanie badań epidemiologicznych nad toksoplazmozą wśród ludności w Polsce.

Wprowadzenie w życie metody diagnostycznej łatwej i taniej wydaje mi się ważnym i niezbędnym czynnikiem zapoczątkowania szerszych badań nad toksoplazmozą w naszym kraju. W nadziei, że próba śródskórna znajdzie w Polsce zastosowanie opracowałem ją dość szczegółowo, tym bardziej, że w żadnej z prac zagranicznych nie uwzględniono tego. Wiedząc dobrze, choćby z własnego doświadczenia, jak wiele trudu musi włożyć każdy badacz zanim wprowadzi u siebie nową i opisaną pobieżnie metodę, pozwoliłem sobie na dokładne, czasem nawet bardzo drobiazgowe opracowanie, dotyczące szczególnie techniki samego wykonywania i odczytywania próby.

Z drugiej strony coraz częstsze prace za granicą świadczą o powszechnie występujących zakażeniach toksoplazmozą ogółu ludności. Brak tego rodzaju badań w Polsce stawał się coraz dotkliwszy, tymbardziej że trudno było przekonywać o znaczeniu toksoplazmozy nie mając pewnych argumentów. Możliwość wykonania badań wśród dość dużej liczby umysłowo chorych pozwoliło mi na wyciągnięcie nowych wniosków o znaczeniu toksoplazmozy w tych chorobach.

Praca niniejsza ma charakter laboratoryjno-terenowy. W pracowni produkowałem antygeny, wypróbowywałem ich wartość, a masowe próby prowadzone były w terenie, w szpitalach, internatach, hotelach robotniczych itp. Prócz badań obejmujących większe grupy ludności wykonywałem je w licznych poszczególnych przypadkach podejrzanych o toksoplazmozę, a kierowanych do mnie przez różne kliniki i szpitale.

IV. Próba śródskórna

a) Antygen

W pracy niniejszej posługiwałem się wyłącznie antygenem własnej produkcji. Cztery jego serie produkowałem w różnych po-

rach roku 1951 i 1952. Jedynie na wstępie swych badań porównywałem jakość własnego antygenu z próbką przysłaną z Wiednia dzięki uprzejmości dra Thalhammer'a. Sposób produkcji opierał się w zasadzie na przepisach podanych w pracy oryginalnej Frenkel'a, odbiegając od nich w drobnych tylko szczegółach.

Utrzymywany stale od 3 lat w pracowni szczep toksoplazmy RH starałem się uprzednio częściowo uzjadliwić w kierunku produkcji wysięku brzusznego. Dojść do tego można przez kilkakrotne częste (co 3—4 dni) pasaże, wstrzykując płyn wysiękowy brzuszny stale dootrzewnowo następnym myszom. Prowadzi to do szybszej i bogatszej produkcji płynu, co jest trudniejsze przy stosowaniu innego materiału zakaźnego i przy użyciu innych dróg zakażenia.

Z przygotowanych w powyższy sposób 4—5 myszy, po ich zabiciu w warunkach aseptycznych wyjmowałem do słoika z perełkami śledziony i wątroby oraz pipetą płyn wysiękowy najbogatszy w toksoplazmy. Po możliwie dokładnym rozbiciu narządów przez wstrząsanie z perełkami szklanymi dodawałem płyn fizjologiczny licząc na każdą mysz po 5 ml. Dla uniknięcia możliwych infekcji bakteryjnych dodawano penicylinę i streptomycynę. W ten sposób mieliśmy materiał gotowy do zakażenia całej serii myszy. Jest to zresztą zupełnie normalna procedura przy pracach nad toksoplazmozą, najczęstszy sposób pasażowania i utrzymywania szczepu.

Dla każdej serii antygenu używałem 40—50 myszy średniej wagi, raczej młodych, obojętnej płci.

Myszy zakażane były przy pomocy strzykawki dobrzusznie w ilości zależnej częściowo od ich wagi, przeciętnie po 0,5 ml. U zakażonych w ten sposób zwierząt stopniowo rozwijał się proces chorobowy. Już trzeciego dnia można było zauważyć posmutnienie, brak apetytu, nastroszoną sierść, a czasem powiększony brzuszek wskutek tworzącego się tam płynu wysiękowego. Dążeniem naszym było zabijać myszy możliwie jak najpóźniej, aby uzyskać największą ilość płynu wysiękowego, ale jeszcze uprzedzić śmierć zwierząt. Gdy więc część zwierząt bliska już była śmierci, a czasem niektóre nawet już padły, przystępowaliśmy do właściwej produkcji antygenu. Miało to miejsce przeważnie 4-go dnia po zakażeniu. Wskutek stosunkowo dużej dawki materiału zakaźnego zachodziła obawa, że następnego dnia zginie większa ilość zwierząt, które po śmierci już nie nadawały się do produkcji.

Myszy kolejno usypiano eterem w dawkach śmiertelnych. Po dezynfekcji ich powłok brzusznych nad płomieniem gazowym i alkoholem rozcinano skórę wzdłuż linii białej brzuszka i przez mały otwór w mięśniach brzusznych przy pomocy sterylnej pipety (1 ml) i węża gumowego z ustnikiem pobierano płyn wysiękowy wlewając go do uprzednio odważonej dużej probówki wirówkowej. Ilości eksudatu nie były równe. U części myszy zdołano go pobrać po około 1 ml i więcej, u innych mniej. Jeżeli płynu było mniej, był on zawsze gęstszy, czasem zlepiając jedynie jelita. Ponieważ jest on w tych wypadkach nawet bogatszy w pasożyty, staraliśmy się go nie stracić i wypłukiwać płynem fizjologicznym. Ilość płynu była tu obojętna, gdyż i tak w dalszym postępowaniu płyn ten po odwirowaniu zlewano. Ponieważ eksudat bogaty we włóknik łatwo

zbijał się w strzępki, do probówki, gdzie go zlewano, dodawano uprzednio roztworu heparyny, tyle, aby ostateczne jej stężenie wynosiło mniej więcej 10 mg%. Frenkel i inni autorzy radzą pobierać eksudat przy pomocy strzykawki, co wydaje mi się mniej ekonomiczne, gdyż pipetą z tępym końcem łatwiej wybrać możliwie całą ilość płynu.

Przy pracy tej należy naturalnie zachować możliwie wszystkie środki aseptyki, aby nie dopuścić do zakażenia pobieranego płynu bakteriami z powietrza itp. Drugą sprawą, jeszcze ważniejszą, jest zachowanie ostrożności przy pracy, aby nie zakazić się. Znane są bowiem w piśmiennictwie przypadki zakażeń laboratoryjnych drogą doustną o bardzo ciężkim przebiegu (Bengtsson, 1950; Ström, 1951), a nawet śmiertelnym (Sexton et al., 1953).

Zebrany w dużej probówce płyn, eksudat wraz z częścią roztworu fizjologicznego używanego do popłukiwania, jest materiałem wyjściowym do dalszej produkcji antygenu. Płyn ten w obrazie mikroskopowym zawiera białe ciałka krwi (monocyty, limfocyty, makrofagi, itd.), w których wnętrzu przeważnie znajdują się liczne toksoplazmy. Pasożyty stwierdzamy poza tym niejednokrotnie wolno leżące, uwolnione z pękniętych ciałek. Dokładne oddzielenie pasożytów od komórek żywiciela było dotychczas niemożliwe. Dopiero w ostatnio opracowanym sposobie z użyciem ultradźwięków staje się to bardziej prawdopodobne (Westphal, 1952). W naszej pracy musieliśmy zgodnie z wszystkimi innymi autorami zadowolić się antygenem niezbyt czystym, zawierającym prócz ciał pasożytów, ciałka i resztki komórek żywiciela.

Zwracać należy uwagę, by myszy używane do produkcji antygenu nie były równocześnie zakażone bakteriami, wprawdzie nie patogennymi, ale spotykanymi również u człowieka. Mogłyby one bowiem być przyczyną fałszywie dodatnich reakcji, mimo że antygen będzie ostatecznie jałowy. O wypadku takim donosi Thalhammer (1952), który musiał z tego powodu zniszczyć całą serię wyprodukowanego antygenu.

Dalszą czynnością było pierwsze odwirowanie płynu przy 3.000 obrotów/m. przez 20 minut. Otrzymaliśmy w ten sposób osad utworzony z części morfotycznych wysięku, strzępków włóknika i toksoplazm (według danych z piśmiennictwa w osadzie tym pasożyty stanowią przynajmniej 1/4 część). Toksoplazmy można było jeszcze co prawda dostrzec w płynie nad osadem, ale tylko w małej ilości. Z tego powodu płyn odlewano znad osadu, tym bardziej, że zawierał on poza tym dużo białek żywiciela (myszy). Probówkę z osadem dokładnie ważono, aby określić ciężar tego ostatniego. Jak podaje Frenkel waga osadu odpowiadać powinna w przybliżeniu 1% wagi całego płynu wysiękowego. W naszej produkcji prawdopodobnie otrzymywaliśmy wyższy procent, co zresztą trudno było ustalić, gdyż płyn wysiękowy zmieszany już był z płynem fizjologicznym używanym do popłuczyn. Przeciętnie z każdej serii uzyskiwaliśmy 1—2 g czystego osadu. Ilość ta była podstawą do obliczania końcowych rozcieńczeń antygenu.

Następne zabiegi miały na celu zabicie pasożytów oraz rozbijanie ich ciał, aby jak najwięcej substancji czynnych (antygenowo) uległo rozpuszczeniu w roztworze. Do osadu dodawano mniej więcej 10-krotną ilość wody destylowanej. Po wymieszaniu zawiesinę przelewano do płytki Petriego. Frenkel

dla zabijania pasożytów zaleca poddanie zawiesiny działaniu promieni lampy bakteriobójczej o mocy 15 W w odległości 30 cm przez 4 min.

W naszej pracy korzystaliśmy z lampy kwarcowej wydzielającej również promienie ultrafioletowe o podobnej mocy przez nieco dłuższy okres — 10 min. z odległości 30 cm. Naturalnie warstwa płynu naświetlanego nie powinna być zbyt gruba, wg Frenkel'a około 3 mm. Zapewniało nam to zabicie, a więc unieszkodliwienie wszystkich pasożytów, jak również innych drobnoustrojów, które mogły się tam przypadkowo dostać. Wskutek podniesionej temperatury następowało częściowo wyparowanie wody.

Zabity w ten sposób materiał przelewano znów do probówki, tym razem z dobrego szkła jenajskiego wytrzymałego na zmiany temperatury. Wyparowaną ilość wody uzupełniano. Z kolei przez kilkakrotne zamrażanie i odmrażanie materiału staraliśmy się uwolnić substancje antygenowe. W pracy Frenkel'a i innych jako płyn używany do rozcieńczenia osadu służył fizjologiczny roztwór soli. Zastąpiliśmy go wodą destylowaną, gdyż w jej środowisku łatwiej następuje pękanie komórek. Mieszaniną mrożącą był stały CO_2 w alkoholu denaturowanym o temperaturze zbliżonej do — 70° C. Odtajanie następowało w strumieniu wody wodociągowej, później ciepłej. Zamrażanie i odmrażanie powtarzaliśmy 6—10 razy. Według zaleceń Frenkel'a czynności te miały następować bezpośrednio jedna po drugiej. Tak też postępowaliśmy w 3 naszych seriach. W jednej natomiast serii zastosowaliśmy proces zwolniony trwający kilka dni. Polegał on na tym, że raz dziennie zamrażaliśmy antygen w CO_2, po czym przez kilkanaście godzin trzymaliśmy go w normalnej cieplarce przy 37° C, często przy tym wstrząsając. Wydaje się, że ten sposób postępowania jest nieco lepszy.

Po ostatnim odmrożeniu antygen rozcieńczano do 1:100 biorąc za podstawę wagę pierwotnego osadu, tzn. dopełniano płynem fizjologicznym do objętości uprzednio obliczonej. Ponieważ w antygenie tym (przejrzysty, lekko opalizujący) mogły się jeszcze znajdować drobne strzępki nierozpuszczonego osadu wirowano go ponownie przy 1.500 obrotach przez 10 min., po czym osad odrzucano.

Przyjmuje się, że przy postępowaniu cały czas w warunkach ściśle aseptycznych, otrzymany antygen jest jałowy. Należy to jednak zawsze potwierdzić, robiąc posiewy bakteriologiczne na różnych podłożach. Ponieważ w czasie zamrażania jednej z naszych serii pękła probówka, musieliśmy antygen dodatkowo wyjaławiać przepuszczając go przez filtr Seitza. Należy jednak w miarę możności tego unikać, gdyż traci się przy tym część substancji antygenowych na co już zwrócił uwagę Frenkel.

Prócz badania na jałowość każdą serię badaliśmy na toksyczność i ewentualną jeszcze żywotność pasożytów wstrzykując odpowiednie dawki antygenu myszom podskórnie i domózgowo. Próby te zawsze wypadały nam ujemnie, niemniej jednak dla zasady powinno się je stale wykonywać.

Z podstawowego rozcieńczenia 1:100 robiliśmy dalsze w płynie fizjologicznym 1:500 i 1:1.000. Antygeny takie, we fiolkach lub butelkach szczelnie zaparafinowanych, przechowywaliśmy w zwykłej lodówce, a częściej przy — 20° C.

Dla zabezpieczenia antygenu przed wzrostem bakterii lub pleśni Frenkel i inni autorzy dodawali 0,25% fenolu. Vivell (1952) natomiast stosował

penicylinę i streptomycynę 50J/cm³. W naszej pracy nie używaliśmy żadnych środków konserwujących, aby uniknąć nowego czynnika, który mógłby niekiedy wpływać na reakcję śródskórną. Podobny pogląd odnośnie stosowania streptomycyny reprezentuje ostatnio Thalhammer (1952).

Naturalnie nasz sposób jest bardziej kłopotliwy. W niektórych buteleczkach, zwłaszcza po przebijaniu igłą gumowego korka pojawiało się czasem lekkie zmętnienie wskutek wzrostu drobnoustrojów, a szczególnie pleśni. Antygeny te naturalnie nie nadawały się już do użytku. Przy przechowywaniu jednak antygenów w — 20° C wypadki takie nie miały już miejsca. Dla przesyłek materiału w teren zatapialiśmy antygen w ampułkach. Zmuszeni byliśmy poza tym do częstej kontroli antygenu na jałowość.

Trwałość antygenu toksoplazmowego jest ważną jego zaletą. Najprawdopodobniej antygen nie traci swej wartości diagnostycznej przez wiele miesięcy, a nawet lat. W badaniach naszych posługiwaliśmy się niekiedy antygenem wyprodukowanym jeszcze przed półtora rokiem. Nie stwierdziliśmy przy tym zmniejszenia jego wartości, a nawet pewne, dość nieuchwytne obserwacje przemawiać mogłyby za jego wyższością. Do podobnych wniosków dochodzi Frenkel tłumacząc je dalszym rozpadem uprzednio już rozbitych toksoplazm, w bardziej rozpuszczalne proteiny. Pozwala nam to na szerokie rozprowadzenie antygenu po kraju, naturalnie w szczelnym zamknięciu, najlepiej w ampułkach.

Jak już zaznaczyłem antygen nasz nie jest czysty, tzn. zawiera oprócz substancji pochodzących z toksoplazm, dużo domieszek ciał białkowych i innych z wysięku myszy. Potrzebny jest więc antygen kontrolny. Postępując konsekwentnie antygen ten winno się produkować z wysięku jałowego, który będzie miał te same składniki, co uprzednio, z wyjątkiem jedynie organizmów pasożytniczych, o które nam tu chodzi. Jak jednak zaznacza Frenkel sztuczne wytwarzanie wysięków jałowych jest bardzo kłopotliwe, trudno otrzymać je w większej ilości oraz trudno przewidzieć czas jego utworzenia się.

Zgodnie więc z przepisem Frenkela i innych produkowaliśmy antygen kontrolny ze śledzion zdrowych myszy. Skład komórkowy śledziony mysiej nie różni się tak znacznie od składu komórkowego wysięku, w którym w przybliżeniu mamy około 40% makrofagów, 30% monocytów i limfocytów, 30% granulocytów oraz różne ilości czerwonych krwinek.

Pobierając więc w warunkach sterylnych śledziony z kilku zupełnie zdrowych myszy ucieraliśmy je w moździerzu z wodą destylowaną lub płynem fizjologicznym na równomierną zawiesinę, z której po odwirowaniu powstawał osad elementów komórkowych. Osad ten w dalszym ciągu traktowaliśmy tak samo jak osad z wysięku z toksoplazmami, tzn. zamrażaliśmy itd., wreszcie rozcieńczaliśmy w płynie fizjologicznym w takich samych stosunkach.

Toksoplazminę można by naturalnie produkować z innych płynów czy tkanek równie bogatych w pasożyty. Feldman i Sabin (1949) użyli w swych badaniach antygenu z zarodków kurzych, ściślej mówiąc błon kosmówkowo-omoczniowych silnie zakażonych toksoplazmami. Jak jednak wynika z doświadczeń Frenkela antygen taki ustępuje co do jakości antygenowi z mysich płynów wysiękowych. Antygen na zarodkach jajowych produkowaliśmy również wielokrotnie, stosując go do reakcji wiązania dopełniacza. Do prób skór-

nych nie używaliśmy go w obawie przed nieswoistymi reakcjami na białko kurze.

Pragnąc wykorzystać duże ilości myszy używanych do produkcji toksoplazminy próbowaliśmy antygenu ze śledzion myszy zakażonych. W narządach tych, silnie powiększonych przy zakażeniu, widzimy w rozmazie również duże ilości pasożytów. Naturalnie ze śledzionami zakażonymi postępowaliśmy tak samo jak przy produkcji antygenu z wysięku czy też raczej antygenu kontrolnego. Przeprowadzone u kilkunastu osób porównanie dwóch antygenów ze śledzion i eksudatu w tych samych rozcieńczeniach wypadło na niekorzyść pierwszego. Dawał on w wypadku dodatnim również odczyny, ale trochę słabsze jak po toksoplazminie z eksudatu. Stosunek więc toksoplazm do komórek żywiciela jest w wypadku wysięku korzystniejszy.

Po wyprodukowaniu pozostaje jeszcze wypróbowanie swoistości i siły działania antygenu. Nadają się do tego zwierzęta np. świnki morskie, a jeszcze lepiej osoby, o których wiadomo, że są chore lub na pewno zakażone toksoplazmozą.

W badaniach naszych kilkakrotnie stosowałem powyższe próby. Chodziło mi w pierwszym rzędzie o porównanie działania antygenu naszego serii I z próbą przysłaną z Wiednia. Wprowadzając śródskórnie w dwóch sąsiednich miejscach te same ilości równych rozcieńczeń porównywałem zmiany jakie wytwarzały się po 24 i 48 godz. Wyraźnych różnic w działaniu antygenów nie zauważyłem, choć czasem były drobne odchylenia, raz na korzyść jednego, innym razem drugiego antygenu. To samo robiłem każdorazowo przy wprowadzaniu nowej serii antygenu porównując jej działanie ze starymi, znanymi mi już seriami.

Drobne różnice w wartości antygenu poszczególnych serii są zupełnie zrozumiałe. Nawet używając tego samego szczepu pierwotniaka i dokładnie przestrzegając tych samych zasad produkcji, ilość ciał antygenowych jest nierówna z powodu różnych ilości pasożytów w poszczególnych płynach wysiękowych. Frenkel podaje, że w dawce antygenu 0,1 ml rozcieńczonego 1:1.000 znajduje się w przybliżeniu 8.000 rozpuszczonych pasożytów. Obliczenia te nie mogą jednak być ścisłe. Wydaje mi się korzystniejsze produkowanie większych serii tzn. używanie równocześnie większych ilości zwierząt, gdzie różnice u poszczególnych osobników bardziej się zacierają.

Musimy więc przyjąć, że żaden antygen nie jest ściśle równy drugiemu. Dopóki jednak nie wprowadzi się tu dokładnych metod standaryzacyjnych posługiwać się musimy różnymi antygenami pod warunkiem, że pracownia produkująca wypróbuje ich wartość oraz określi dawkę i wysokości zalecanych rozcieńczeń.

Większość autorów używała do normalnych prób diagnostycznych rozcieńczeń 1:1.000. Wypróbowując różne rozcieńczenia wydaje mi się korzystniej używać 1:500 — reakcje są wyraźniejsze, łatwiejsze do odczytania i wymierzenia. Do podobnych wniosków doszedł Fisher (1951) używając tego samego rozcieńczenia.

b) Wykonanie próby

Próbę śródskórną z toksoplazminą wykonuje się według normalnie przyjętych zasad. Niezbędne tu są odpowiednie strzykawki 1 ml, najlepiej typu tuberkulinowego z dokładną podziałką do 0,05 ml oraz bardzo cienkie i ostre igły.

Miejsce wstrzyknięcia nie jest zupełnie obojętne. Okazuje się, że skóra w różnych miejscach ciała odznaczać się może nierówną reaktywnością na zastrzyk. Dlatego też zastrzyk diagnostyczny i kontrolny staraliśmy się robić zachowując zasadę symetrii według długiej osi ciała. Najwięcej prób wykonałem na przedramieniu po stronie wewnętrznej, dając w jedną rękę toksoplazminę, a w drugą symetrycznie antygen kontrolny. Gdy próbę robiłem na plecach również przestrzegałem symetrii, a więc na lewej i prawej łopatce. Jest to szczególnie ważne przy alergometrii, o której będzie dalej mowa. Gdy czasem u niektórych pacjentów wykonywałem więcej niż dwa zastrzyki np. 3 różne rozcieńczenia antygenu i kontrolę, zachowanie symetrii było już trudniejsze.

Dawką antygenu zupełnie wystarczającą, stosowaną zresztą przez wszystkich autorów, jest 0,1 ml. Wykonywanie prób śródskórnych wymaga pewnej wprawy. Dokładne śródskórne wprowadzenie antygenu jest jednak bardzo ważnym momentem. Gdy antygen wprowadzi się nieco głębiej, próba traci wartość i zastrzyk należy najlepiej zaraz w innym miejscu powtórzyć. Trzymając igłę ukośnie pod jak najmniejszym kątem w stosunku do powierzchni ciała staramy się ją tak wbić, aby owalne światło jej otworu było nawet widoczne poprzez warstwy naskórka. Powolne wprowadzenie antygenu wytwarza bąbelek o średnicy kilku mm, który jest wskaźnikiem udanego zastrzyku. Wielkość bąbelków u danej osoby powinna być jednakowa.

c) Przebieg reakcji i odczytanie wyników

Wytworzone podczas wstrzykiwania pęcherzyki po kilkunastu minutach giną. Reakcja po toksoplazminie jest typu spóźnionego i rozwija się podobnie jak przy turberkulinie dopiero po kilkunastu godzinach. Dane z piśmiennictwa na temat przebiegu reakcji i jej oceny są bardzo skąpe. Wszyscy autorzy zgodnie z Frenkelem podają jedynie, że uważali reakcję za dodatnią, gdy rozmiary zmian przewyższały w swej średnicy 10 mm. Zmiany te obserwowano po 24 lub 48 godz. Zagadnienie to jednak dość ważne wymaga dokładniejszej analizy, która dopiero pozwoli na określenie kryteriów rozpoznawczych próby. Na sprawę tę zwróciłem szczególną uwagę. Obserwowałem i dokładnie kontrolowałem przebieg reakcji u 1.652 osób.

Muszę już na wstępie zaznaczyć, że przebieg reakcji nie jest jednakowy u wszystkich osób. Zależy on do pewnego stopnia od indywidualnej wrażliwości i reaktywności skóry, grubości warstwy podściółki, a nawet dokładnie miejsca wprowadzenia antygenu, jego bliskości w stosunku do ważniejszych naczyń chłonnych i krwionośnych, jak również włókien nerwowych. Drugą ważną sprawą, którą już poruszyłem, jest dokładność w wykonywaniu zastrzyku, szczególnie jego głębokość.

Objawami reakcji dodatniej są obrzęk i zaczerwienienie. Obrzęk może być czasem dość wyniosły i wyraźnie odgraniczony, przeważnie jednak jest rozlany o trudnych do uchwycenia granicach. Zaczerwienienie różnego stopnia w przeważającej większości pokrywało się z obrzękiem, czasem sięgało dalej tworząc niekiedy charakterystyczne, pseudopodialne wypustki. U 12 osób obserwowałem tzw. „halo", to jest jaśniejszą obwódkę czerwoną otaczającą zaczerwienienie środkowe już w strefie skóry normalnego koloru. Zmiany skórne na przedramieniu przeważnie były wydłużone, nieregularnie owalne z dłuższą osią biegnącą wzdłuż ręki. Zależy to od podłużnego przebiegu naczyń chłonnych.

Aby przebieg reakcji zanalizować i ująć w cyfry dokładnie je mierzyłem u wszystkich pacjentów po 24 i 48 godz. od zastrzyku. Starałem się przy tym najpierw uchwycić najdłuższą średnicę reakcji, a po tym prostopadłą do niej średnicę poprzeczną. Jak już nadmieniłem nie było to zawsze łatwe ze względu na trudności ustalenia granic często zlewających się z otoczeniem. Reakcji bardzo drobnych o średnicy 1—3 mm nie brałem pod uwagę. Były one często następstwem samego ukłucia występując jako drobne krwawe wybroczynki, co zresztą łatwo było odróżnić od innych.

W obserwowanych próbach okazało się, że nasilenie zmian może być bardzo różne. U dość dużej grupy 699 badanych nie powstały żadne zmiany, a przynajmniej nie różniły się one od zmian po zastrzyku kontrolnym. U pozostałych natomiast obserwowaliśmy całą skalę najrozmaitszych zmian od drobnych 3—10 mm do sięgających nawet kilku cm średnicy. U kilku zmiany wyglądały nawet bardzo poważnie w postaci dużego rozlanego obrzęku, bolesnego na ucisk i zaczerwienienia o wymiarach np. 90 × 60 mm lub 100 × 65 mm (pacjent nr 405) i 95 × 60 mm (pacjent nr 620).

Wobec dużej różnorodności zmian powstała trudność w ocenie wyników, które zmiany należy uważać za dodatnie, a które za ujemne, gdzie przyjąć granicę. Stosowane przez innych jedyne kryterium wymiarów 10 mm wydawało mi się nie wystarczające.

Musiałem prócz tego wziąć pod uwagę jeszcze inny czynnik, a mianowicie czas powstawania zmian, ich nasilania się i ustępowania. Na podstawie obserwacji stwierdziłem, że odczyn pojawia się przeważnie dopiero po kilku godzinach, maksimum swoje osiąga po około 40—48 godzinach, po czym powoli ginie.

Obserwowane wyniki zestawiłem w cyfrach na tabeli I. Wszystkich przebadanych pacjentów podzieliłem na 3 grupy: mających reakcje dodatnie, wątpliwe i ujemne. Do pierwszej grupy reakcji dodatnich należeli ci wszyscy, u których średnie wymiary odczynu po 24 i 48 godz. wyraźnie przekraczały średnicę 10 mm. Osób takich łącznie było 667. Dla ułatwienia dalszych rozważań podzieliłem tę grupę na 3 podgrupy kierując się znów wymiarami odczynu, a więc wielkości w granicach 10—20 mm, 21—30 mm i ponad 30 mm. W każdej zaś z tych podgrup wydzieliłem jeszcze typ reakcji wzrastających i malejących. Chodziło tu o nasilanie się względnie osłabianie reakcji po 48 godz. w stosunku do wymiarów po 24 godz.

Tabela 1.

Ogólne zestawienie przebiegu reakcji na podstawie 1652 osób.

Reakcje dodatnie						Reakcje wątpliwe	Reakcje ujemne			
> 30 mm		21 - 30 mm		10 - 20 mm			b. słabe poniżej 9 mm	ginące po 48 h		bez żadnych zmian
wzrastające	malejące	wzrastające	malejące	wzrastające	malejące			do słabych > 8	zupełnie	
144	3	150	19	257	94	54	69	153	10	699
662						54	931			

Okazało się, że reakcji wzrastających jest znacznie więcej. Na ogólną ilość 667 przypada z typem wzrastającym 551 (czyli 82,6%), a z typem malejącym tylko 116 (czyli 17,3%). Przyjmując reakcje największe za najbardziej miarodajne i pewne widzimy w tej podgrupie na 144 wzrastających tylko 3 (czyli 2,04%) malejących. Idąc dalej w podgrupie następnej widzimy na 150 rosnących 19 (czyli 11,2%) malejących, a jeszcze dalej na 257 rosnących aż 94 (czyli 26,7%) słabnących.

Na podstawie powyższych wyników możemy przyjąć jako charakterystyczne zjawisko dla dodatnich odczynów z toksoplazminą nasilanie się i powiększanie zmian jeszcze po 24 godz. Tak więc oglądanie pacjenta jeszcze po 48 godz. jest konieczne, aby móc porównać jego odczyn z poprzednim.

Spostrzeżenie to nie ma tak dużego znaczenia dla grupy reagującej dodatnio. W najniższej bowiem podgrupie widzimy aż 94 osoby z typem malejącym, a jednak uznane za dodatnie ze względu na wymiary. Większą wartość posiada nasze spostrzeżenie w grupie „ujemnych", gdzie pomogło na włączenie do niej

kilkunastu pacjentów. Widzimy tu rubrykę z 699 osobami, u których nie było prawie żadnej reakcji ani po 24, ani po 48 godz. Przypadki te są zupełnie jasne i nie wymagają dalszej interpretacji. Pozostaje natomiast cały szereg pacjentów, nad których oceną można by się zastanowić. Mamy więc rubrykę z 69 osobami, których reakcje były niewyraźne o wymiarach bardzo małych w granicach 3—9 mm. Na podstawie przyjętych już zasad musiałem tę grupę zaliczyć do reagujących ujemnie. Widzimy poza tym rubrykę z 153 osobami, gdzie po 24 godz. były wprawdzie reakcje i to dość wyraźne ponad 10 mm, a po 48 godz. bardzo osłabły do mniejszych jak 8 mm oraz rubrykę z 10 osobami, u których takie same jak uprzednio reakcje po 48 godz. zupełnie zginęły. Powyższa więc nasza obserwacja przyjęta jako nowe kryterium pomogła nam w zakwalifikowaniu obydwu tych grup do reakcji ujemnych. Powstające u nich przejściowo odczyny były najprawdopodobniej nieswoiste, o czym jeszcze będzie mowa.

Mimo wprowadzenia podwójnego kryterium u 54 osób nie mogłem ustalić diagnozy. Reakcje ich wahały się w granicach 8—11 mm i zmuszony byłem stworzyć dla nich nową grupę reagujących wątpliwie. Zdaję sobie sprawę, że jest to niekorzystne dla próby zjawisko, tym niemniej często występujące w biologii, a 54 osoby na ogólną ilość 1.652 nie stanowią poważnego procentu.

Zanotować również należy, że wśród niektórych osób zaliczonych do „dodatnich" reakcje pojawiły się dopiero po 48 godz., podczas gdy po 24 godz. były niedostrzegalne. Ponieważ pacjentów takich było aż 36, kontrolowanie wyników po 48 godz. staje się nie tylko ważne i wskazane, ale nawet konieczne.

Dwukrotne kontrolowanie pacjentów jest naturalnie bardzo kłopotliwe, szczególnie dla badania osób dojeżdżających z prowincji. Tym niemniej musimy je gorąco zalecać i jeżeli zmuszeni bylibyśmy opuścić jedną kontrolę, to już raczej po 24 godz.

Resumując, za podstawę oceny reakcji przyjąłem dwukrotnie, po 24 i 48 godz., robione pomiary obrzęku i zaczerwienienia powstałych w miejscu wstrzyknięcia toksoplazminy. Próbę uważamy za dodatnią jeżeli średnica reakcji po 48 godz. przekracza 10 mm oraz w stosunku do pomiarów po 24 godz. wzrasta.

Dalszym ważnym i niezbędnym wskaźnikiem reakcji dodatniej jest brak odczynu po antygenie kontrolnym. Jeżeli dana

osoba nie reaguje zupełnie na antygen sporządzony ze śledzion mysich, a natomiast reaguje na antygen zawierający prawie te same składniki z dodatkiem jeszcze toksoplazm, próbę możemy już uważać za swoistą. Wśród badanych przez nas dość licznych pacjentów jedynie 22 wykazywało odczyn na antygen kontrolny. W wypadkach tych, jeżeli występowała znaczna różnica nasilenia reakcji między antygenem kontrolnym a toksoplazminą na korzyść tej ostatniej, reakcję uważaliśmy za dodatnią. Gdy jednak różnice były nieuchwytne lub słabe, przypadki te indywidualnie klasyfikowałem do grupy ujemnych albo wątpliwych.

Wykonując próbę z toksoplazminą na stosunkowo dość dużym materiale dochodzącym w czasie pisania tej pracy do 2.000 osób nie stwierdziłem po niej jakichś bardziej przykrych dla pacjenta następstw. Miejscowe zmiany nie były bolesne z wyjątkiem bardzo silnych i to tylko przy dotyku. Po mniej więcej 30 godzinach wielu pacjentów odczuwało swędzenie. Zazwyczaj reakcje w ciągu trzeciej doby słabły i zupełnie ginęły po 3—5 dniach. Raz tylko spotkałem w następstwie próby bardzo silną, trwającą kilkanaście godzin ogólną pokrzywkę alergiczną z bardzo przykrym uczuciem swędzenia całego ciała. U osoby tej próba z toksoplazminą wypadła zresztą ujemnie, możliwe więc, że przyczyną ogólnego odczynu były tylko białka mysie.

d) Zmiany ogólne towarzyszące reakcji

Aby przekonać się, czy próba dodatnia z toksoplazminą wywołuje zmiany ogólne znajdujące swój wyraz we krwi, przeprowadziłem badania w tym kierunku na grupie 40 pacjentów. Bezpośrednio przed zastrzykami, drugim razem równo po 24 godz. i trzecim razem po 48 godz. wykonywałem u wszystkich tych osób badanie krwi obwodowej z palca w celu wykazania ilości białych ciałek i ich procentowych stosunków przy pomocy rozmazu wg Schillinga. Starałem się naturalnie, aby pacjenci w każdym z tych trzech kolejnych dni znajdowali się w takim samym stanie, jeżeli chodzi o ruch i posiłki, co zresztą ułatwione było przy szpitalnym trybie życia.

Spośród 40 badanych, 19 miało reakcję dodatnią, 3 wątpliwą, a 18 ujemną. Po zestawieniu wyników ilości białych ciałek krwi w 3 kolejnych dniach, a więc przed próbą i dwukrotnie po pró-

bie, nie znalazłem jakichś wyraźnych regularnych odchyleń leukocytozy porównując grupę reagujących z ujemną.

Na uwagę mogliby zasługiwać jedynie dwaj pacjenci i to z grupy wątpliwych. Jeden z nich wykazywał wprawdzie bardzo silną reakcję z antygenem toksoplazmowym, ale równocześnie wystąpiła u niego reakcja dodatnia z antygenem kontrolnym o wymiarach ponad 10 mm. Leukocytoza u tego pacjenta wynosząca przed próbą 5.600 wzrosła w 24 godz. po próbie do 7.200, a po 48 godz. do 11.000. U następnego pacjenta z tej grupy reakcja z toksoplazminą była słabo dodatnia, a z antygenem kontrolnym również o wymiarach 8×5 mm i 7×7 mm. Leukocytoza wzrastała wolniej z 6.200 na 6.600 i 8.000.

Sądząc z powyższych badań wydawać się może, że dodatnia reakcja z toksoplazminą nie zwiększa leukocytozy we krwi obwodowej, a jej wzrost u dwóch wymienionych pacjentów można by przypisać raczej odczynowi po antygenie kontrolnym.

Badanie rozmazów krwi nie dało żadnych konkretnych wyników, wobec czego nie podaję ich. Spodziewany ewentualnie wzrost leukocytów kwasochłonnych nie wystąpił.

Widzimy więc, że we krwi, przynajmniej w dwóch wykonywanych rodzajach badań, nie znajdujemy potwierdzenia dodatnich odczynów toksoplazmowych.

e) Swoistość próby śródskórnej

Próby śródskórne z toksoplazminą winny być wykonywane o ile spełniają najważniejszy warunek — dają wyniki swoiste. Zagadnienie to należy więc możliwie najdokładniej rozważyć.

Już sam fakt używania antygenów nieczystych, tzn. zawierających oprócz pasożytów inne obce białka pochodzące z żywiciela, a więc myszy, budzić może zrozumiałe zastrzeżenia. Niezbędnym więc warunkiem wykonywania badań jest stałe równoczesne używanie antygenu kontrolnego, który zawiera wszystkie te same składniki co antygen dodatni z wyjątkiem samych pasożytów. W wypadku dodatniej reakcji z antygenem kontrolnym wynik jest co najmniej wątpliwy. Jak jednak widzimy z wykonanych masowo badań słuszne nasze obawy nie są aż tak istotne, skoro ludzi reagujących z antygenem kontrolnym spotykaliśmy bardzo niewielu, a właściwie nigdy reakcje te nie były tak wyraźne jak z toksoplazminą i niezmiernie rzadko przekraczały wymiary 10 mm. Widzimy więc, że ogół osób nie jest uczulony na białko mysie.

Nadwrażliwość tego rodzaju występować mogła by częściej u pracowników laboratoryjnych i hodowców zwierząt doświadczalnych, którzy w pracy swej stykają się z myszami. Są to jednak bardzo nieliczne grupy ludności, a nawet wśród nich wyjątki, tak że praktycznie mogą nie być brane pod uwagę.

Gorszych pod tym względem wyników należałoby się spodziewać przy stosowaniu antygenu produkowanego na zarodkach kurzych, który już próbowany przez Frenkel'a (1948) okazał się mniej wartościowy, a poza tym używany był do badań jedynie przez Feldman'a i Sabin'a (1949). Na białko jaja kurzego uczulonych jest znacznie więcej osób, zwłaszcza w krajach, gdzie przy masowych szczepieniach stosuje się różne antygeny produkowane właśnie na zarodkach czy błonach zarodkowych jaj kurzych.

Należałoby więc sądzić, że odpowiedzialne za dodatni odczyn z toksoplazminą są białka i inne ciała pochodzące z rozpadu pasożytów, skoro po antygenie kontrolnym nie mamy żadnych zmian.

Skoro przyjmuje się w zasadzie, że nadwrażliwość organizmu wytwarzać się może po parenteralnym wprowadzeniu obcych białek i innych ciał, rozważyć należy sprawę powtórnych badań. Można by się spodziewać w tym wypadku, że wykonanie próby z toksoplazminą uczula daną osobę zarówno na białko toksoplazmowe jak i inne znajdujące się w antygenie, wobec czego przy następnych próbach powstanie reakcja fałszywie dodatnia. Dotychczasowe nasze obserwacje nie wskazują na to. Próbę śródskórną wykonywaliśmy u pewnych osób dwu-i trzykrotnie, a wynik ujemny za pierwszym razem potwierdzał się przy następnych badaniach. Podobne obserwacje poczynił również Frenkel (1948), a wspomina o tym Fisher (1951). Świadczyłoby to, że ludzie mimo doskórnego wprowadzenia toksoplazminy nie tak łatwo uczulają się na nią, a więc próbę możemy wykonywać kilkakrotnie u tej samej osoby.

Nieco inaczej zachowują się tu zwierzęta, a mianowicie świnki morskie, u których Frenkel obserwował wytwarzanie się nadwrażliwości po dwu- lub trzykrotnych zastrzykach. Nie powinno się więc używać tych samych zwierząt do wypróbowywania jakości toksoplazminy.

Skoro jesteśmy przy omawianiu kilkakrotnych prób u danej osoby, wspomnieć należy o spostrzeżeniu Tolentino i Raz-

z i (1950). Zauważyli oni dość szybkie wyczerpywanie się reaktywności skórnej na toksoplazminę przy powtarzanych próbach. Wykonując je u tej samej osoby w różnych dawkach tego samego antygenu otrzymywali reakcje dodatnie stopniowo coraz słabsze. W dotychczasowych swych badaniach nie zauważyłem tego dość ciekawego zjawiska.

Inną sprawą są fałszywe wyniki dodatnie u osób alergicznie wrażliwych. U niektórych osób czasem zaraz po wprowadzeniu toksoplazminy, wytwarzał się odczyn zaczerwienienia. Tu zaliczyć mógłbym również reakcje pojawiające się stosunkowo szybko, utrzymujące się jeszcze po 24 godz., ale już znikające zupełnie po 48 godz. Jak wynika już z poprzednich rozważań reakcje takie uważać należy za ujemne.

Analizując w dalszym ciągu swoistość próby śródskórnej z toksoplazminą powinno się stwierdzić jej stałe występowanie przy pewnych potwierdzonych innym sposobem zakażeniach toksoplazmą. Doświadczenia tego rodzaju na zwierzętach wykonywał F r e n k e l (1948). 70 świnek morskich zakażonych małymi dawkami toksoplazmy reagowało dodatnio po wprowadzeniu toksoplazminy wytworzeniem po 24 godz. obrzęku i zaczerwienienia wielkości 30—45 mm. Zwierzęta zdrowe, kontrolne nie dawały odczynu. Wprawdzie w dalszej części swej pracy autor wspomina, że nie wszystkie świnki zakażone reagowały, tym niemniej doświadczenie powyższe możemy już przyjąć za dowód swoistości antygenu, skoro próby biologiczne, a szczególnie niezbyt zrozumiałe jeszcze zjawiska alergii nie dają się ująć w ścisłe reguły wolne od wyjątków.

U ludzi zakażonych toksoplazmą potwierdzoną innymi sposobami, próby śródskórne z dodatnim wynikiem stosowane były wielokrotnie. W naszych doświadczeniach mamy również takie przypadki, o których będzie mowa jeszcze w dalszej części przy omawianiu zastosowania próby dla diagnostyki indywidualnej. O tym samym donoszą zresztą wszyscy inni, stosujący w swej pracy odczyn F r e n k e l'a. Autor próby stosował ją z wyraźnie dodatnim wynikiem u dwojga dzieci w wieku około 2 lat, które napewno przebyły toksoplazmozę. Matki tych dzieci też miały dodatnie odczyny, co potwierdza ich bezobjawowe zakażenie i przekazanie zarazków poprzez łożysko. O 3 pewnych pacjentach z to-

ksoplazmozą, dodatnio reagujących, wspominają Adams i inni (1949), poza tym Fisher (1951) i Thalhammer (1951). O ciekawym przypadku dodatnio reagującym donosi Buttitta (1951), gdzie z płynu mózgowo-rdzeniowego udało mu się wyosobnić nowy szczep.

Dowodów na swoistość próby w zakażeniach pewnych i potwierdzonych mamy coraz więcej. Zdarzają się jednak przypadki, gdzie toksoplazmoza nie ulega wątpliwości, a odczyn skórny nie występuje. Zauważył to już Frenkel (1941) u dwojga niemowląt w wieku 5 tygodni z wyraźną toksoplazmozą wrodzoną o przebiegu śmiertelnym. Jedno z nich reagowało wątpliwie, a drugie zupełnie ujemnie. To samo w jednym wypadku dostrzega Fisher, potwierdzając badania Keller'a i Vivell'a (1952) oraz innych. W naszej praktyce znajdowaliśmy również niemowlę, u którego rozpoznanie toksoplazmozy było zupełnie pewne, a reakcja ujemna.

Jest to niewątpliwie poważną wadą próby śródskórnej, ale jak się okazuje z analizy prawie wszystkich podobnych przypadków ogranicza się ona jedynie do wieku niemowlęctwa lub wczesnego dzieciństwa. Sprawę tę poruszył wyraźnie Thalhammer (1951) tłumacząc niewykształconą jeszcze w tym wieku reaktywnością ustroju na antygen toksoplazmowy. Ujemne reakcje u małych dzieci nie świadczą wcale o braku zakażenia. Próba nadaje się więc do badania dzieci powyżej 2 lat i dorosłych, choć bywają wypadki odczynowości w niższym wieku.

Błędy w odczytaniu zdarzać się mogą również w wieku starszym (Thalhammer, 1951). Na skutek zmian w skórze powstałych z wiekiem właściwe reakcje mogą robić wrażenie rzekomych.

Wobec dużej stosunkowo ilości dodatnich odczynów z toksoplazminą wśród ogółu społeczeństwa nawet zupełnie zdrowego, sądzić by można, że toksoplazma posiada jakieś wspólne składniki antygenowe z innymi pierwotniakami czy drobnoustrojami występującymi powszechnie. Jak dotąd nie udało się tego stwierdzić. Wprawdzie w pracy Mühlpfordt'a (1952) znajdujemy sugestię wspólnoty antygenowej toksoplazm z pierwotniakami rodzaju *Sarcocystis;* te ostatnie zostały jednak stwierdzone u człowieka w zaledwie kilku opisanych dotąd na świecie przypadkach.

tak że praktycznie nie mogą wchodzić w rachubę. Większość innych powszechnie znanych zarazków badana już była pod tym kątem widzenia przy okazji stwierdzenia swoistości prób serologicznych (Westphal, 1951 i inni). Króliki zakażone kokcydiozą reagowały ujemnie (Thalhammer, 1951).

W badaniach własnych miałem różnych pacjentów chorych niekiedy na choroby zakaźne i nie udało mi się stwierdzić jakiejś regularności odczynów dodatnich przy takim czy innym zakażeniu. Wśród kilkunastu pacjentów, którzy przebyli malarię dawniej czy ostatnio, byli nawet tacy, którzy w trakcie badania mieli ataki gorączkowe. Odczyny zarówno dodatnie jak i ujemne występowały u nich tak samo jak u innych. To samo odnosi się do bardzo wielu badanych osób zakażonych kiłą czy gruźlicą. Choroby te tak powszechnie występujące na świecie nie wpływają na swoistość prób śródskórnych z toksoplazminą. W obecnym więc stanie naszej wiedzy pozostaje nam uznanie prób śródskórnych przy toksoplazmozie za reakcje swoiste, dowodzące zakażenia właśnie tym a nie innym zarazkiem.

Jak zachowują się reakcje śródskórne w stosunku do prób serologicznych, trudnych, jak już zaznaczyłem, w wykonaniu, ale za to wiarogodnych według powszechnie panującej już opinii? Pytanie to stawiali sobie niemal wszyscy pracujący z toksoplazminą. Na wstępie zaznaczyć muszę, że nawet między poszczególnymi próbami serologicznymi nie mamy zupełnej zgodności wyników.

Ze względu na ważność zagadnienia w związku z możliwością częściowego zastąpienia prób serologicznych odczynem alergicznym starałem się je uwzględnić również w badaniach własnych. Z uwagi jednak na duże trudności nie zdołałem jeszcze przebadać kilku różnymi próbami większej ilości pacjentów. Wszystkie 3 odczyny, tzn. alergiczny, wiązania dopełniacza i próbę barwną wykonałem u 25 osób. Próbę śródskórną i odczyn wiązania dopełniacza u tej samej osoby wykonałem 65 razy. Obydwa wyniki ujemne spotkałem u 27 osób, obydwa zaś dodatnie u 33. Niezgodność wyników mieliśmy 5 razy, z tym że odczyn skórny był dodatni, a wiązania dopełniacza ujemny 3 razy, a przeciwnie było 2 razy. Dużą stosunkowo zgodność obydwu odczynów

tłumaczyć mogę uwzględnieniem w wiązaniu dopełniacza nawet bardzo niskich mian jak 1:4. Przeciwciała wiązania dopełniacza według panujących poglądów nie są zbyt trwałe, pojawiają się przy zakażeniu nieco później od przeciwciał neutralizujących, a więc wykrywanych również próbą barwną oraz szybciej od nich znikają. Tłumaczy nam to niezgodność u 3 pacjentów, u których wrażliwość skórna jeszcze się utrzymuje podczas gdy przeciwciała już zginęły. Były to bowiem przeważnie osoby dorosłe. Trudniej wytłumaczyć dwa przypadki gdzie wiązanie dopełniacza było lekko dodatnie, a odczyn skórny ujemny. Jeden z nich miał miano 1:4 oraz zdradzał zaburzenia hormonalne, nadmierną otyłość itp. Być może, że przy zaburzeniach funkcji wegetatywnych odczynowość skórna zostaje zahamowana. Drugi pacjent również z niskim mianem był imbecylem od urodzenia.

Próbę śródskórną z barwną Sabin-Feldmana porównywałem tylko 30 razy. Zgodne wyniki ujemne były w 11 przypadkach, a zgodne dodatnie w 18. U jednego tylko pacjenta wystąpiła niezgodność — próba skórna była dodatnia a barwna ujemna. Jest to osoba starsza, 56-letnia, oligofrenik. Odczyn alergiczny był wyraźnie dodatni, a wiązanie dopełniacza z mianem 1:16. Niestety mimo czterokrotnych badań nie udało nam się potwierdzić przeciwciał odczynem barwnym. Pacjentka ta poza tym również klinicznie jest bardzo podejrzana o przebycie toksoplazmozy.

Tabela 2.
Porównanie wyników próby śródskórnej i neutralizacyjnej.

autor	rok	liczba badań	wyniki zgodne		wyniki niezgodne		zgodność ujemnych i dodatnich wyników %
			skórna - neutr. -	skórna + neutra +	skórna + neutr. -	skórna - neutr. +	
Frenkel	1948	90	40	44	3	3	93,3 %
Adams et coll.	1949	143	111	23	6	3	93,7 %
Feldman et Sabin	1949	27	11	12 /1±/	1	1 /1±/	88,8 %
		260	162	80	10	8	93 %

Badania nasze oparte wprawdzie na niewielkim materiale świadczą jednak o współzależności w dużym stopniu wyników otrzymanych próbą skórną i dwoma odczynami serologicznymi.

Ponieważ zagadnienie powyższe poruszone było przez kilku innych autorów spróbuję je zanalizować i omówić nieco obszerniej. Na tabelach 2, 3, 4 zestawiłem wyniki dotychczasowych

badań odtwarzając cyfry z poszczególnych prac, niejednokrotnie ujęte inaczej lub w ogóle nie zestawiane. Procent zgodności wyników z taką czy inną próbą serologiczną był zazwyczaj przez poszczególnych autorów nieco inaczej obliczany. Porównywano tylko ilość zgodnych wyników dodatnich. W zestawieniach więc

Tabela 3.
Porównanie wyników próby śródskórnej i wiązania dopełniacza.

autor	rok	liczba badań	wyniki zgodne		wyniki niezgodne		zgodność ujemnych i dodatnich wyników %
			skórna – wiązan. –	skórna + wiązan. +	skórna + wiązan. –	skórna – wiązan. +	
Adams et coll.	1949	143	111	9	20	3	83,2 %
Feldman et Sabin	1949	19	8	3	7	1	57,8 %
Fisher /seria C/	1951	100	96	3	0	1	99,0 %
Kozar		65	27	33	3	2	76,9 %
		327	242	43	30	7	88,6 %

Thalhammera (1951, 1952) procenty te są znacznie wyższe, przeważnie powyżej 94%. Ja w obliczeniu procentów brałem pod uwagę wyniki zgodne zarówno dodatnie jak i ujemne.

Tabela 4.
Porównanie wyników próby śródskórnej i barwnej.

autor	rok	liczba badań	wyniki zgodne		wyniki niezgodne		zgodność ujemnych i dodatnich wyników %
			skórna – barwna –	skórna + barwna +	skórna + barwna –	skórna – barwna +	
Adams et coll.	1949	143	108	27	2	6	94,3 %
Feldman et Sabin	1949	39	11	21	0	7	82 %
Tolentino et Bazzi	1950	42	14	20	3	5	80,9 %
Thalhammer	1951	1111					/98,4 %/
Fisher	1951	100	96	3	0	1	99 %
Keller et Vivell	1952	212	136	55	0	21	90,1 %
Kozar		30	11	18	1	0	96,6 %
		566	376	144	6	40	91,8

Próbę skórną z odczynem neutralizującym na królikach porównywało 3 autorów (tabela 2). Pierwszy dokonał tego Frenkel (1948). Na 47 pacjentów z dodatnim wynikiem próby neutralizacyjnej 44 miało dodatni odczyn śródskórny, a 3 tylko ujemny. Autor zaznacza jednak, że ci trzej pacjenci byli nieosiągalni, a więc nie badani po 48 godz., a jak już wiemy, reakcje dodatnie

mogą czasem dopiero tak późno się pojawiać. Zresztą u osób tych nie było żadnych klinicznych zmian sugerujących toksoplazmozę. Wśród natomiast 43 pacjentów z ujemną próbą neutralizacyjną 40 miało ujemny wynik skórnie, a znów 3 dodatni. Tym razem autor tłumaczy niezgodność fałszywymi wynikami neutralizacyjnymi. Gdy pacjentów tych badano powtórnie wykazano u nich przeciwciała tym bardziej, że dwóch spośród nich miało zmiany (chorioretinitis) sugerujące toksoplazmozę.

Pomijając jednak powyższe tłumaczenia widzimy zgodność dodatnich wyników w 94%, a ujemnych w 93%. Wysokie odsetki przemawiają na korzyść próby śródskórnej znacznie łatwiejszej od neutralizacyjnej. Ta ostatnia dała ponadto w omawianych badaniach aż 18 wątpliwych wyników, które pominąłem, aby nie mącić obrazu. Spośród tych 18 ludzi, 12 było dodatnich śródskórnie, a 6 ujemnych, przy czym zmiany kliniczne potwierdzały ten rozdział.

Nieco później Adams, Kabler, Cooney i Adams (1949) badają swych 143 pacjentów wszystkimi czterema znanymi odczynami. U 107 wszystkie reakcje były zgodnie ujemne, 26 surowic reagowało dodatnio z próbą neutralizacyjną, 33 z barwną, 11 wiązaniem dopełniacza, a 29 osób odczynem alergicznym. U 7 osób próba barwna była dodatnia a neutralizacyjna ujemna, u 2 dodatnia była tylko barwna a u 1 tylko wiązanie dopełniacza. Odczyn skórny ujemny był u 3 pacjentów przy dwóch lub więcej dodatnich odczynach serologicznych.

Porównując tylko odczyn neutralizacyjny ze skórnym widzimy według autorów zgodność wyników dodatnich w 89%, co przy uwzględnieniu przeze mnie również wyników ujemnych podniosło się do 93,7%. Niezgodność wyników przy próbie skórnej dodatnich, a ujemnych w neutralizacyjnej możemy sobie łatwo wytłumaczyć szybszym znikaniem przeciwciał. Przeciwne natomiast wyniki spotkano u 3 pacjentów prawie zupełnie nie podejrzanych o toksoplazmozę.

W zestawieniu badań Feldman'a i Sabin'a (1949) widzimy również dość dużą zgodność, a u 2 pacjentów wątpliwe

wyniki neutralizacyjne [1]). Łącznie porównanie próby skórnej z neutralizacyjną wypadło całkiem dobrze, skoro zgodność dodatnich i ujemnych wyników waha się w granicach od 88,8 do 93,7%.

Nieco gorzej przedstawia się porównanie wyników próby śródskórnej z wiązaniem dopełniacza (tabela 3). Wartość tego ostatniego odczynu zależy w dużym stopniu od jakości używanego dotąd przeważnie antygenu z błon zarodków kurzych, a o nietrwałości tych przeciwciał już wspominałem.

Najwyższy wynik zgodności, bo 99% otrzymał w swych badaniach Fisher (1951). Ze względu na niski wiek pacjentów było tylko 3 dzieci reagujących skórnie dodatnio, a wszystkie one wykazywały przeciwciała wiązaniem dopełniacza z dość niskim mianem 1:4, 1:6 i 1:8. Jedno tylko dziecko alergicznie ujemne miało dodatnie wiązanie z mianem 1:8. Autor badał też drugą grupę (D) 639 dzieci, wśród których 35 miało reakcję skórną dodatnią. U dwojga z tych dzieci brak było potwierdzenia wiązaniem dopełniacza, a u pozostałych miana były dodatnie, jakkolwiek bardzo niskie. Surowice 20 dzieci spośród ujemnie skórnie reagujących nie wykazywały przeciwciał.

W badaniach Adams'a i innych (1949) nie zestawionych wprawdzie przez autorów, ale odtworzonych (tabela 3) na podstawie szczegółów pracy mamy zgodność w 83,2%. 20 odczynów skórnie dodatnich a ujemnych w wiązaniu tłumaczyć możemy wyższym wiekiem badanych osób, u których przeciwciała te już zginęły. Są to przeważnie osoby dorosłe lub dzieci powyżej 8 lat. W zestawieniu autorów, podanym w ich pracy na tablicy II, uderza aż w 18 tych przypadkach zgodność odczynu skórnego z próbą barwną. Duża więc rozbieżność przemawia raczej na niekorzyść wiązania dopełniacza niż odczynu skórnego. Wyniki naszych badań jak i Sabin'a — Feldman'a dotyczą w większości osób dorosłych, toteż procenty zgodności są jeszcze niższe.

Najwięcej badań mamy nad porównaniem próby śródskórnej z barwną. W pracy Adams'a i in. znajdujemy 6 pacjentów dających próbę barwną dodatnią przy braku odczynu skórnego. Są w tym trzej pacjenci wymienieni już przy omawianiu niezgodności z próbą neutralizacyjną, a ponadto 26-letnia osoba (mongo-

[1]) Próbę neutralizacyjną z śródskórną porównywali również u 16 osób Tolentino i Razzi (1950). Nie uwzględnili jednak wyników.

lizm), u której wszystkie 3 próby poza barwną były ujemne oraz 2-miesięczne dziecko z objawem biegunki i 6-mies. dziecko (pneumonitis) — oboje dodatnie tylko próbą barwną. Skoro wiemy dziś, że u małych dzieci odczyn alergiczny może wypadać fałszywie ujemnie, ilość niezgodności zmniejszy się. Pozostałe niezgodne przypadki również nie są typowe dla toksoplazmozy, której podejrzenie opiera się jedynie na wyniku próby barwnej, przy ujemnych wynikach trzech pozostałych. Trudno te przypadki dokładniej analizować, skoro nie znamy miana odczynu barwnego. W trzech jednak przypadkach pewnej toksoplazmozy u dzieci (1, 4, 18), jak również u ich matek próba skórna była dodatnia. Niezgodność zaś skórnej dodatniej a barwnej ujemnej dotyczyła tylko dwojga osób 14- i 26-letnich z objawem mongolizmu i wodogłowia.

Autorzy wypowiadają ogólną bardzo dodatnią opinię o próbie barwnej. Wprawdzie nie negują oni wartości odczynu skórnego, jednak nie wydaje mi się zupełnie słuszne pominięcie przez nich jak gdyby oceny tej próby, skoro po dokładnej analizie przeprowadzonej przez nas nie wypadła źle.

Najpoważniej na losach próby śródskórnej zaważyła opinia Feldman'a i Sabin'a (1949). Jak jednak widzimy wyniki ich nie są aż tak niezgodne, aby mogły dyskwalifikować próbę skórną. Pomijając już sprawę antygenu jajowego widzimy tu bardzo korzystnie świadczący fakt, że wszystkie osoby reagujące skórnie dodatnio miały w swej surowicy przeciwciała próby barwnej. Pokaźną stosunkowo ilość, bo aż 7 pacjentów z dodatnią próbą barwną przy ujemnej skórnej tłumaczy Thalhammer (1951) wiekiem tych osób. Czworo spośród nich było między 50 a 80 rokiem życia, a więc na skutek starczego zaniku skóry były błędy w odczytaniu. Mimo tego zgodność w 82% jest dość duża jak na odczyny biologiczne.

Próba skórna w porównaniu z barwną nieco gorzej procentowo wypadła w zestawieniu wyników autorów włoskich Tolentino i Razzi (1950). U 42 osób wykonywano równocześnie oba odczyny. Wśród nich na 23 osoby z dodatnią skórną, 20 miało przeciwciała w barwnej z mianem od 1:2 do 1:2.048, u trzech jednak przeciwciał tych nie udało się wykazać. W grupie jednak zgodnej, jak zaznaczają autorzy, było kilka przypadków to-

ksoplazmozy potwierdzonej klinicznie. Z 19 osób z ujemnym odczynem Frenkela, 14 nie miało wcale przeciwciał, a 5 miało je o dość niskim mianie 1:4 do 1:64. Mimo tego autorzy wyrażają się bardzo dodatnio o próbie śródskórnej.

Niestety, nie mogę uwzględnić w tabeli 4 wyników Thalhammer'a (1951) z powodu braku szczegółów w jego pracy. Jest on jednak wielkim zwolennikiem próby skórnej walcząc w swych publikacjach o jej uznanie. Porównując ją z barwną u 111 osób uzyskał zgodność w 96,4%. Ze względu jednak na inny sposób obliczania nie mogłem nawet tego wyniku pozostawić bez zastrzeżeń. Thalhammer jest właściwie pierwszym autorem, który podniósł znaczenie odczynu Frenkela. W ostatniej swej publikacji na ten temat (1952) donosi, że wykonał już 1.074 odczynów skórnych i 215 serologicznych oraz, że zgodność wyników jeszcze bardziej potwierdziła się, wahając się w granicach 96—97%.

Jedyna niezgodność w badaniu Fisher'a dotyczy małego dziecka, o czym już była mowa powyżej. Po przebadaniu dalszej serii pacjentów, której nie uwzględniłem w naszym zestawieniu autor podkreśla dużą zgodność wyników dodatnich obydwóch prób.

Niedawno pojawiła się praca Keller'a i Vivell'a (1952) poświęcona głównie znaczeniu próby barwnej, równocześnie z którą wykonywali u 212 pacjentów próbę skórną. Dochodzą oni do identycznych wniosków z reprezentowanymi przez nas powyżej. U małych dzieci próba zawsze jest ujemna niezależnie od miana przeciwciał w odczynie barwnym. Z 21 przypadków niezgodności na tę grupę wieku przypada aż 19. Nawet u 8-mies. dziecka z mianem 1:1.600 odczyn alergiczny był ujemny. U dorosłych natomiast, jak piszą autorzy, widać zastanawiającą zgodność obu reakcji. Tylko u 2 z 83 badanych dodatnich odczyn skórny był ujemny, ale przy bardzo niskim mianie próby barwnej 1:2. Dodatnich zaś reakcji skórnych bez jakiegokolwiek miana w barwnej nie znaleźli.

Wyżej przedstawiona, dość drobiazgowa analiza wyników prac różnych autorów ma na celu obronę próby skórnej. Często bowiem zdarzało się, że pomimo własnych dość dobrych wyników autorzy przechylali się raczej do negatywnej ogólnej opinii.

Widzimy, że w wielu wypadkach znajdujemy dostateczne wytłumaczenie dla takiej czy innej niezgodności.

Pomijając jednak te tłumaczenia i sumując wyniki wszystkich autorów bez względu na ich poglądy otrzymujemy bardzo wysokie procenty zgodności wyników. Najniższy, bo 88,6% wypada przy porównaniu z wiązaniem dopełniacza, najwyższy — 93% z próbą neutralizacyjną, która zresztą już wyszła z użycia. Średni wynik, bo 91,8% zgodności mamy w porównaniu z próbą barwną. Te ostatnie dane są dla nas najbardziej miarodajne, skoro odczyn Sabina—Feldmana wszyscy zgodnie uważamy dziś za najlepszy i najpewniejszy, jeżeli chodzi o diagnostykę immunobiologiczną toksoplazmozy. Wprowadzając jednak dla próby skórnej ograniczenia dla wieku najniższego i najwyższego znacznie zbliżymy się do jakości próby barwnej.

f) Alergometria

W r. 1933 polski pediatra Gröer wprowadził dla wytłumaczenia odczynów tuberkulinowych nową własną teorię alergometryczną. W myśl jej powstanie odczynu alergicznego uzależnione jest od 2 czynników — wrażliwości i odczynowości. W dodatniej więc reakcji śródskórnej bierze udział nie tylko zmieniona odczynowość uczulonego organizmu, ale również zmieniona jego wrażliwość alergiczna.

Różnorodny przebieg alergii przedstawił Gröer graficznie oznaczając na linii poziomej wzrastającą wrażliwość „S" (susceptibilitas), a na pionowej odczynowość „R" (reactivitas). W momencie zakażenia znajdujemy się w punkcie przecięcia obydwu linii, czyli w punkcie zerowym. W czasie tym przyjmujemy, że zarówno swoista odczynowość jak i wrażliwość znajdują się w stadium wyjściowym. W miarę rozwoju zakażenia odczyn alergiczny będzie funkcją obydwu wymienionych czynników. Stopniowo więc wzrasta wrażliwość tkanki, jak również zdolność odpowiedzi ustroju, którą nazwaliśmy odczynowością. Obydwa te czynniki w pierwszym okresie wzrastają równomiernie, a więc alergia przebiegać będzie na linii mniej więcej prostej, połowiącej kąt między „R" a „S". Stan ten, który możemy określić jako zachowanie do pewnego stopnia równowagi między wrażliwością a odczynowością, nazwano homodynamią.

Nie zawsze naturalnie obydwie wartości, wrażliwość i odczynowość ustosunkowują się do siebie prawie równomiernie. Jeżeli odczynowość narasta szybciej niż wrażliwość, krzywa skręca w górę stwarzając nowe stosunki, które określamy jako pleoergię. W wypadku gruźlicy chorzy tacy zazwyczaj nie dają objawów klinicznych. Wrażliwość po początkowym wzroście

może się nawet zmniejszać, a czasem znikać prawie zupełnie, mimo wysokiej zdolności odczynowej tworząc stan tzw. anergii czynnej zwanej też adiaforią. Nie występują wtedy reakcje śródskórne, bo brak im jednego czynnika składowego — wrażliwości, pomimo wysokiej zdolności odczynowej.

Innym razem silniej wzrasta wrażliwość biorąc górę nad odczynowością. Reakcje tego typu noszą nazwę pleoestezji. Gdy proces taki postępuje dalej i odczynowość zmniejsza się już prawie do zera przy bardzo wysokiej wrażliwości otrzymujemy znów podobny stan bez odczynów śródskórnych zwany anergią bierną. Zdarza się to w gruźlicy prosówkowej lub gruźliczym zapaleniu opon.

Otrzymywać więc możemy 3 obrazy alergii: homodynamię (stan chwiejnej równowagi), heterodynamiczną pleoergię (przyjmowany jako dobry stan immunobiologiczny) i heterodynamiczną pleoestezję (zły stan immunobiologiczny). W lecznictwie gruźlicy winno się więc dążyć do zmniejszenia wrażliwości a zwiększenia odczynowości.

Wykładnikiem do pewnego stopnia tych zmian może być odczyn śródskórny, którego wielkość i intensywność, jakby się zdawało, powinna być proporcjonalna do ujemnego logarytmu rozcieńczenia antygenu. Według jednak ogólnego prawa patergii wielkość odczynu zmienia się wraz ze zmianą stężenia bodźca (w zależności od ujemnych dziesiętnych logarytmów stężeń) po hyperbolach uogólnionych. W opracowanej zaś przez Gröera zasadzie wielkość odpowiedzi na drażniące działanie bodźca jest w takim związku z ujemnym decymalnym logarytmem koncentracji, względnie napięcia bodźca jak rzędna z odciętą hyperboli uogólnionej (Gröer, 1935). Wprawdzie metoda określania stanu alergicznego osoby zakażonej według Gröera opiera się na głębszych podstawach matematycznych z zastosowaniem logarytmów lub papieru logarytmicznego, w normalnej praktyce w wielu wypadkach wystarcza grubsza orientacja, której zasadę omówię.

U badanej osoby wykonuje się równocześnie 2 zastrzyki śródskórne po 0,1 ml dwóch różnych rozcieńczeń tego samego antygenu. W alergometrii przy gruźlicy używa się zwykle rozcieńczenia tuberkuliny 1:10.000 czyli 10^{-4} i 1.000.000 czyli 10^{-6}. Najwygodniejszym miejscem dla wykonywania tych zastrzyków są plecy, gdzie jeden zastrzyk robimy na jednej powierzchni łopatkowej, a następny symetrycznie na drugiej. Ponieważ metoda ta oparta jest na zasadach matematycznych niezbędnym warunkiem pracy jest duża dokładność zarówno co do rozcieńczeń antygenu jak i ilości wprowadzonego dokładnie śródskórnie płynu, czyli że powstałe po zastrzykach bąbelki powinny być dokładnie tej samej wielkości. Roztwory antygenu sporządzone w oddzielnych czystych naczyniach wprowadzać się winno przy użyciu różnych strzykawek nie mówiąc już o igłach. Przed zastrzykiem winno się wypuścić z igły kilka pierwszych kropli płynu, który miesza się tam z wodą pozostałą po gotowaniu, a więc rozcieńcza się. W próbach z tuberkuliną zazwyczaj po 36 godz. dokładnie mierzymy najdłuższą średnicę odczynu oraz prostopadłą do niej największą szerokość reakcji. Z dwóch tych wymiarów obliczamy średnią. Jeżeli po 48 godz. od zastrzyków reakcje zwiększają się, to ich wymiary winniśmy brać pod uwagę. Średnią z każdej reakcji mnoży się przez ujemny logarytm użytego rozcieńczenia antygenu. Jeżeli więc oba rozcieńczenia różnią

się ilością zer, to mnożnikiem będzie ujemny wykładnik potęgi. W powyższym więc przykładzie rozcieńczeń tuberkuliny pierwszą średnią średnicę D_1 mnożymy przez 4, a drugą D_2 przez 6. Otrzymujemy w ten sposób dwie wartości, dwa iloczyny P_1 i P_2. W dalszym ciągu P_1 dzielimy przez P_2 i otrzymany iloraz wskazuje nam stan alergiczny. Jeżeli więc iloraz jest w granicach 0,9—1,1 stan ten określamy **homodynamią**. Jeżeli iloraz jest większy od 1,1 mamy pleoergię, a jeżeli mniejszy od 0,9 — pleoestezję.

W r. 1951 wiedeńscy pediatrzy Thalhámmer i Janicek proponują wprowadzenie zasad alergometrii do badań przy toksoplazmozie. Wychodzą oni z założenia, że stosunki panujące w próbach z toksoplazminą są bardzo podobne jak przy próbach tuberkulinowych. W pracy swej używają nieco innych rozcieńczeń toksoplazminy 1:500 (wskaźnik 1) i 1:5.000 (wskaźnik 2), wyniki zaś obliczają po 24 lub 48 godz. Pod uwagę biorą też dzień, w którym suma wszystkich wymiarów jest większa. Po ustaleniu wartości dla P_1 i P_2 uważają stany, gdzie różnica między nimi jest w granicach 5 za homodynamię. Jeżeli P_1 jest większe od P_2 o różnicę wyższą od 5 mamy pleoergię. Jeżeli zaś P_1 jest mniejsze od P_2 o więcej jak 5, mamy pleoestezję. W badaniach ich wartości dla P_1 wahały się przeważnie w granicach 30—50, a dla P_2 między 20—40.

Wymienieni wyżej autorzy badając przy pomocy alergometrii 159 osób podejrzanych i niepodejrzanych o toksoplazmozę mieli u 100 reakcje dodatnie. Spośród nich przypadało na typ pleoergiczny 58 osób, na homodynamię 31 osób, a na pleoestezję 11 osób. Wynikałoby z tego, że na 100 osób dodatnio reagujących z toksoplazminą 11 zasługuje na specjalną uwagę. Dla oceny badań brano pod uwagę dane kliniczne nasuwające podejrzenie zakażenia toksoplazmowego. Były to przeważnie stwierdzone okulistycznie zapalenia naczyniówki i siatkówki lub podane w wywiadzie 2 czy więcej przedwczesne lub martwe porody. W oparciu o to w grupie reagującej pleoestetycznie znalazło się aż 7 osób (czyli 63,6%) podejrzanych klinicznie o toksoplazmozę, podczas gdy w grupie homodynamicznej tylko 12,9%, a w pleoergicznej 8,6%. Wśród osób zaś reagujących w ogóle ujemnie było też 10,1% przypadków ze zmianami podejrzanymi. Spostrzeżenia te przemawiają za słusznością alergometrii.

Różnice występują jeszcze wyraźniej, gdy odrzucono objawy niezupełnie typowe dla toksoplazmozy, a uwzględniono tylko chorioretinitis, które okuliści traktowali z największym prawdo-

podobieństwem jako następstwo toksoplazmozy. Wśród 53 pacjentów badanych okulistycznie i mających dodatnią próbę śródskórną u 8 była pleoestezja, a spośród nich u 4 (czyli w 50%) wyraźne chorioretinitis, nie biorąc już pod uwagę takich objawów jak mikrocefalia czy debilitas. Spośród zaś 19 pacjentów z homodynamią, a więc typem chwiejnym u 2 jedynie (czyli w 10,5%) stwierdzono chorioretinitis. Natomiast u 48 pleoergicznie reagujących, jak również u 59 zupełnie ujemnie reagujących ani razu nie było okulistycznie obrazu świadczącego o toksoplazmozie.

Skoro z chwilą pojawienia się pracy wiedeńskiej, zasada alergometrii opracowana przez polskiego uczonego znalazła po raz pierwszy poza gruźlicą zastosowanie w toksoplazmozie, zająłem się tym nieco dokładniej. Wprawdzie badania nasze nie zostały jeszcze zakończone, w niniejszej pracy uwzględnię już grupę 179 osób przebadanych u nas alergometrycznie. Byli to w większości pacjenci szpitala psychiatrycznego (122 osoby) oraz kierowani do nas przez różne kliniki pacjenci podejrzani o toksoplazmozę (47 osób). W skład ich wchodziły osoby ze zmianami lub objawami przypominającymi toksoplazmozę, rodzice chorych na toksoplazmozę dzieci, lub kobiety mające w wywiadzie po kilka niewytłumaczonych martwych czy przedwczesnych porodów. Wśród tych 179 osób 100 miało reakcję śródskórną dodatnią, a więc wyniki tej grupy już mogą być analizowane i dyskutowane.

Próbę alergometryczną wykonywałem również na plecach według zasad podanych na wstępie niniejszego rozdziału. Używałem jednak innych rozcieńczeń antygenu: po lewej stronie 1:100, po prawej 1:1.000, a nieco poniżej, bardziej przyśrodkowo wstrzykiwałem zawsze antygen kontrolny ujemny. Czasem próbowałem jeszcze trzeciego rozcieńczenia 1:10.000. Dokładne wymiary najdłuższej i prostopadłej do niej najszerszej średnicy robiłem po 24 i 48 godz.

W pracy swej zarówno w wykonywaniu pomiarów jak i interpretacji wyników napotkałem szereg trudności, które uważam za celowe, choćby pokrótce omówić. Dla ilustracji dalszych rozważań zestawiłem w tabeli 5a i 5b wyniki u 37 osób.

Pierwszą trudnością metody alergometrycznej opartej na zasadach matematyki, a więc wymagającej dużej dokładności jest odczytywanie wyników, czyli pomiarów. Korzystałem w tym

wypadku z cennych rad i wskazówek doc. dr H. Kaulbersz-Marynowskiej mającej duże doświadczenie z alergometrią tuberkulinową. W pomiarach posługiwałem się linijką z dokładną podziałką milimetryczną. Zmiany dodatnie po toksoplazminie są przeważnie owalne o dość nieregularnych brzegach. Nie zawsze udaje się dokładnie określić granicę zmian. Czasem zaczerwienienie idzie w parze z obrzękiem i wtedy określanie tych granic jest łatwiejsze. Innym razem silnie czerwony obrzęk otoczony jest jaśniejszą aureolą. U pacjentki np. S. M. normalne zmiany miały wymiary 23/16 i 23/18, a aureola wokół nich mierzyła 53/36 i 59/35. W wypadkach takich, na szczęście nielicznych, brałem pod uwagę tylko właściwe zmiany, czyli pierwsze liczby. Pewien kłopot sprawiają pojawiające się niekiedy wypustki pseudopodialne, których długość znacznie zmieniłaby wynik. Jeżeli więc dość wąska wypustka wyraźnie odcinała się od głównej zmiany, długość jej dzieliłem na pół i do tego miejsca mierzyłem średnicę. Ważnym warunkiem dokładnych pomiarów jest dobre oświetlenie, najlepiej dzienne, przy którym łatwiej ocenić wyniosłość obrzęku. W świetle takim zazwyczaj najpierw zakreślałem dermatografem lub atramentem granice zmian, po czym dopiero je mierzyłem. Czasem zarys zmian przenosiłem na papier przezroczysty. Przyznać jednak muszę, że nie zawsze byłem zupełnie pewny ścisłego określenia granic, drobne wahania wymiarów w granicach najwyżej 2—3 mm mogą zależeć od osobistej interpretacji badającego. Niedogodność ta po dłuższym doświadczeniu badającego traci na znaczeniu, szczególnie w badaniach masowych. Piszę o tym możliwie dokładnie, aby w przyszłości wyniki różnych badaczy były porównywalne.

Na tabeli 5 a i b w poszczególnych rubrykach podałem interpretację wyników wg Gröera i według Thalhammer'a i Janicek.

Na pierwszy rzut oka obie zasady pokrywają się ze sobą i rzeczywiście często wyniki jednych i drugich obliczeń są zgodne. Sposób wg Th. jest prostszy, nie wymaga bowiem dzielenia P_1 przez P_2. Po przeliczeniu jednak jedną i drugą metodą wszystkich 100 dodatnich badanych wyników znalazłem różnice, w których dość trudno było rozstrzygać na korzyść jednego czy drugiego sposobu.

Tabela 5a.

Zestawienie wyników alergometrii u 37 osób — część I.

Nr		bad. po	D_1 1:100	D_2 1:1000	suma	P_1	P_2	wg Thalhamm. P_1-P_2	wynik	wg Gröera wskaźnik	wynik
1	W.M.	24 h	22/16	10/10	**58**	38	30	+ 8	PER	1,26	PER
		48 h	20/15	12/ 9	56	35	31,5	+ 3,5	H	1,11	H
		śred.				36,5	30,7	+ 5,8	PER	1,18	**PER**
2	R.I.	24 h	29/18	5/ 5	57	47	15	+32	PER	3,13	PER
		48 h	30/10	16/10	**66**	40	39	+ 1	H	1	H
		śred.				43,5	27	+16,5	PER	1,6	**PER**
3	C.R.	24 h	20/16	12/10	**58**	36	33	+ 3	H	1,09	H
		48 h	18/15	10/ 8	51	33	27	+ 6	PER	1,2	PER
		śred.				34,5	30	+ 4,5	H	1,15	**H**
4	S.S.	24 h	17/11	13/ 8	49	28	31,5	- 3,5	H	0,88	H
		48 h	29/18	10/10	**67**	47	30	+17	PER	1,56	PER
		śred.				37,5	30,5	+ 7	PER	1,2	**PER**
5	S.G.	24 h	17/15	12/10	54	32	33	- 1	H	0,96	H
		48 h	11/11	10/18	**58**	22	54	-32	PES	0,4	PES
		śred.				27	43,5	-16,5	PES	0,6	**PES**
6	R.A.	24 h	17/ 9	13/ 9	**48**	26	33	- 7	PES	0,78	PES
		48 h	16/10	11/ 8	45	26	28,5	- 2,5	H	0,9	H
		śred.				26	30,7	- 4,7	H	0,84	**PES**
7	K.H.	24 h	15/10	7/ 8	**40**	25	22,5	+ 2,5	H	1,11	H
		48 h	16/10	8/ 5	39	26	19,5	+ 6,5	PER	1,3	PER
		śred.				25,5	21	+ 4,5	H	1,21	**PER**
8	K.H.	24 h	10/ 8	7/ 5	30	19	18	0	H	1	H
		48 h	10/ 7	9/ 5	**31**	17	21	- 4	H	0,81	H
		śred.				17,5	19,5	- 2	H	0,89	**H**
9	W.J.	24 h	12/11	10/ 8	**40**	23	25,5	- 2,5	H	0,9	H
		48 h	11/ 8	12/ 7	38	19	28,5	- 9,5	PES	0,6	PES
		śred.				21	27	- 6	PES	0,7	**PES**
10	S.W.	24 h	14/10	12/ 6	**42**	24	27	- 3	H	0,88	H
		48 h	11/10	5/ 4	30	21	13,5	+ 7,5	PER	1,5	PER
		śred.				22,5	20,2	+ 2,3	H	1,1	**H**
11	M.W.	24 h	17/10	12/ 8	**47**	27	30	- 3	H	0,9	H
		48 h	17/11	8/ 5	41	28	19,5	+ 8,5	PER	1,4	PER
		śred				27,5	25	+ 2,5	H	1,1	**H**
12	N.N.	24 h	22/15	14/11	**62**	37	37,5	- 0,5	H	0,98	H
		48 h	13/12	15/ 8	48	25	34,5	- 9,5	PES	0,7	PES
		śred.				31	36	- 5	H	0,86	**H**
13	S.J.	24 h	20/12	10/ 8	**50**	32	27	+ 5	H	1,18	PER
		48 h	15/ 5	5/ 4	29	20	13,5	+ 6,5	PER	1,4	PER
		śred				26	20,2	+ 5,8	PER	1,3	**PER**
14	I.A.	24 h	15/ 8	10/ 5	**38**	23	22,5	+ 0,5	H	1,02	H
		48 h	12/ 7	5/ 4	28	19	13,5	+ 5,5	PER	1,3	PER
		śred				21	18	+ 3	H	1,16	**PER**
15	L.J.	24 h	22/15	10/ 8	**55**	37	27	+10	PER	1,3	PER
		48 h	20/12	12/ 7	51	32	29,5	+ 3,5	H	1,12	H
		śred.				34,5	22,7	+11,8	PER	1,5	**PER**
16	R.B.	24 h	40/32	17/15	**104**	72	48	+24	PER	1,5	PER
		48 h	25/15	15/11	66	40	39	+ 1	H	1,02	H
		śred				56	43,5	+12,5	PER	1,3	**PER**
17	K.L.	24 h	24/24	22/16	**86**	48	57	- 9	PES	0,84	PES
		48 h	25/20	16/13	74	45	43,5	+ 1,5	H	1,03	H
		śred				46,5	50,2	- 3,7	H	0,9	**H**
18	B.C.	24 h	36/26	20/10	**151**	81	138	-57	PES	0,4	PES
		48 h	32/21	15/13	81	52	42	+10	PER	1,3	PER
		śred				67	90,5	-23,5	PES	0,6	**PES**
19	D.K.	24 h	23/20	17/15	**75**	43	48	- 5	H	0,96	H
		48 h	25/20	12/10	**77**	45	33	+12	PER	1,3	PER
		śred.				44	40,5	+ 3,5	H	1	**H**
20	J.K.	24 h	10/ 8	4/ 4	27	19	12	+ 7	PER	1,5	PER
		48 h	15/17	10/10	**52**	32	30	+ 2	H	1,06	H
		śred.				25,5	21	+ 4,5	H	1,21	**H**

Tabela 5 b.

Zestawienie wyników alergometrii u 37 osób — część II.

Nr		bad. po:	D_1 1:100	D_2 1:1000	suma	P_1	P_2	wg Thalhamm. P_1-P_2	wynik	wg Gröera wskaź-nik	wynik
21	G.K.	24 h	20/20	17/12	**69**	40	43,5	- 3,5	H	0,91	H
		48 h	22/20	12/10	64	42	33	+ 9	PER	1,2	PER
		śred.				41	38,2	+ 2,8	H	1,07	**H**
22	T.N.	24 h	23/16	19/17	**75**	39	54	-15	PES	0,7	PES
		48 h	16/15	11/10	52	31	31,5	- 0,5	H	0,98	H
		śred.				35	42,7	- 7,7	PES	0,81	**PES**
23	B.J.	24 h	20/11	17/11	**59**	31	42	-11	PES	0,7	PES
		48 h	15/15	13/ 9	52	30	33	- 3	H	0,9	H
		śred.				30,5	37,5	- 7	PES	0,81	**PES**
24	H.M.	24 h	28/25	20/17	**90**	53	55,5	- 2,5	H	0,95	H
		48 h	20/15	15/14	64	35	43,5	- 8,5	PES	0,8	PES
		śred.				44	49,5	- 5,5	PES	0,89	**PES**
25	D.W.	24 h	22/17	22/17	78	39	58,5	-19,5	PES	0,6	PES
		48 h	30/23	20/17	**90**	53	55,5	- 2,5	H	0,95	H
		śred.				46	57	-11	PES	0,8	**PES**
26	P.H.	24 h	33/32	23/13	91	55	54	+ 1	H	1,01	H
		48 h	40/26	16/12	**94**	66	42	+24	PER	1,5	PER
		śred.				60,5	48	+12,5	PER	1,2	**PER**
27	N.W.	24 h	30/22	12/10	74	52	33	+19	PER	1,5	PER
		48 h	30/25	27/20	**102**	55	70,5	-15,5	PES	0,7	PES
		śred.				53,5	51,7	+ 1,8	H	1,03	**H**
28	S.J.	24 h	22/20	15/13	70	42	42	0	H	1	H
		48 h	20/20	18/16	**74**	40	51	-11	PES	0,7	PES
		śred.				41	46,5	- 5,5	PES	0,8	**PES**
29	F.K.	24 h	27/25	20/12	84	52	48	+ 4	H	1,08	H
		48 h	32/30	15/15	**92**	62	45	+17	PER	1,3	PER
		śred.				57	46,5	+10,5	PER	1,2	**PER**
30	D.S.	24 h	30/18	17/12	77	48	43,5	+ 4,5	H	1,10	H
		48 h	28/23	17/12	**80**	51	43,5	+ 7,5	PER	1,17	PER
		śred				49,5	43,5	+ 6	PER	1,13	**H**
31	M.W.	24 h	11/ 8	11/ 9	**39**	19	30	-11	PES	0,6	PES
		48 h	10/ 7	7/ 7	31	17	21	- 4	H	0,81	PES
		śred.				18	25,5	- 7,5	PES	0,7	**PES**
32	M.K.	24 h	24/15	15/10	64	39	37,5	+ 1,5	H	1	H
		48 h	25/20	17/15	**77**	45	48	- 3	H	0,93	H
		śred				42	42,7	- 0,7	H	0,98	**H**
33	H.W.	24 h	11/10	10/ 6	36	21	22,5	- 1,5	H	0,93	H
		48 h	17/15	9/ 4	**45**	32	19,5	+12,5	PER	1,6	PER
		śred				26,5	21	+ 5,5	PER	1,2	**PER**
34	G.A.	24 h	20/15	17/13	65	35	45	-10	PES	0,7	PES
		48 h	23/20	15/10	68	43	37,5	+ 5,5	PER	1,14	H
		śred				39	41,2	- 2,2	H	0,94	**H**
35	K,A,	24 h	13/10	13/10	46	23	34,5	-11,5	PES	0,6	PES
		48 h	17/15	10/10	52	32	30	+ 2	H	1,06	H
		śred.				27,5	32,3	- 4,8	H	0,85	**H**
36	I.J.	24 h	13/ 9	12/ 7	41	22	28,5	- 6,5	PES	0,7	PES
		48 h	18/18	10/10	**56**	36	30	+ 6	PER	1,2	PER
		śred				29	29,2	- 0,2	H	0,97	**H**
37	R.G.	24 h	20/13	12/ 8	53	33	30	+ 3	H	1,1	H
		48 h	30/30	18/12	**90**	60	45	+15	PER	1,3	PER
		śred				46,5	37,5	+ 9	PER	1,2	**PER**

	Gröer	Thalhammer, Janicek
plecostezja = **PES**	$\frac{P_1}{P_2} < 0,9$	$P_1 - P_2 < -5$
homodynamia = **H**	$0,9 < \frac{P_1}{P_2} < 1,1$	$-5 < P_1 - P_2 < 5$
plecergia = **PER**	$1,1 < \frac{P_1}{P_2}$	$5 < P_1 - P_2$

Weźmy dla przykładu pacjentów nr 4 i 10, ich wymiary w pierwszym rzędzie po 24 godz. Różnice w granicach 3,5 i 3 wg Th. wskazują na homodynamię. Wskaźnik jednak wg Gr. 0,88 mógłby przy niedokładnym liczeniu tylko do miejsc dziesiętnych (0,8) przemawiać za pleoestezją. Podobny przykład znajdujemy u pacjenta nr 19, gdzie różnica równa się 5 a wskaźnik 0,89, poza tym w nr nr 1 i 8. Tym razem łatwe jeszcze znajdziemy wyjście. Możemy przyjąć zasadę dokładniejszego obliczania wskaźnika przynajmniej do drugiego miejsca po przecinku i w wypadku, gdy cyfra setnych jest równa lub wyższa od 5 zaokrąglić dziesiętne o 1 wyżej. Będziemy więc mieli w nr 4, 8, 10 i 19 wskaźnik 0,9, co już jest homodynamią, a więc zgodne z wynikiem wg Th.

Jeżeli jednak przyjmiemy tę zasadę, to w nr 13 i 14 musielibyśmy wskaźniki 1,18 i 1,16 również zaokrąglić do 1,2, w wyniku czego otrzymamy pleoergię wbrew stwierdzonej homodynamii wg Th. (różnica = 5 i 3).

Jeżeli P_1 większe jest od P_2 o 5,5, to właściwie wg Th. powinniśmy to uznać za pleoergię. I rzeczywiście w przypadku nr 33 w rzędzie trzecim (średnie) mamy tego przykład, który to wynik zresztą pokrywa się ze wskaźnikiem wg Gr 1,2. Ale już u pacjenta następnego nr 34 w rzędzie drugim (po 48 godz.) mamy też 5,5, a we wskaźniku wartość 1,14, której już nie da się podciągnąć do pleoergii i musi pozostać homodynamia, stwarzając rozbieżność.

Jeszcze wyraźniejsze różnice znajdujemy w przypadku nr 8 (rząd drugi po 48 godz.), gdzie różnica o 4 wskazuje wg Th na H, podczas gdy wskaźnik 0,809 wg Gr. za pleoestezją. Identyczne wartości mamy w przypadku nr 31 (rząd drugi po 48 godz.), a dalsze rozbieżności w przypadkach nr 6, 7, 20 i 30.

Powyższe przykłady świadczą o tym, że zasady obliczeń wg Gr. i wg Th. jakkolwiek w wielu wypadkach pokrywają się ze sobą nie są równoznaczne w szczegółach, przy porównaniu budzą wątpliwości lub nawet dają różne wyniki. Należy więc przyjąć jedną lub drugą zasadę a wyników opartych na różnych zasadach nie możemy ściśle ze sobą porównywać. Trudno decydować tu, który miernik jest słuszniejszy, skoro właściwie różnice są dość małe, a sprawdzenie kliniczne nie łatwe. Jakkolwiek zasada wg Th. jest prostsza dla badającego, przyjąłem sposób wg Gr., który w wyniku daje nam tylko jedną cyfrę, łatwiejszą dla podania zainteresowanym osobom.

Następną i najpoważniejszą trudnością w interpretacji alergometrii jest rozbieżność wyników z pomiarów robionych po 24 i 48 godz. Jak widzimy z tablicy 5 obliczenia po 24 godz. dają inny wynik niż po 48 godz. Na 100 naszych pacjentów spotykamy się z tym aż u 37 i tych właśnie uwzględniłem w zestawieniu. U pozostałych 63 wyniki po 24 i 48 godz. były równoznaczne. Nie świadczy to, żeby wymiary reakcji poszczególnych były jednako-

we, lecz tylko ostateczne przeliczenia świadczyły o tym samym stopniu patergii. Pozostaje więc trudność ustosunkowania się do tych 37 różnych wyników, który z nich przyjąć za miarodajny, czy też ewentualnie znaleźć inne jakieś rozwiązanie. Przy alergometrii tuberkulinowej wg Gr. pomiary robi się z zasady po 36 godz., często też po 48 godz. i te bierze się pod uwagę, których suma jest większa. Podobną zasadę przyjął Thalhammer z tym, że pomiary dokonywane były po 24 i 48 godz. W badaniach naszych trzymaliśmy się tego samego, wychodząc między innymi z założenia, że dokonywanie pomiarów po 36 godz. jest ze względów praktycznych bardzo niewygodne.

Dla przejrzystości w dalszych rozważaniach uwzględniłem w tabeli 5 dla każdego z pacjentów 3 rzędy. Są to wymiary reakcji i ich przeliczenia po 24 i 48 godz. a w trzecim rzędzie wartości średnie, które tu wprowadziłem. Sumę D_1 i D_2 uwzględniłem w specjalnej rubryce, gdzie zaznaczono tłustym drukiem tę sumę, która jest większa, a więc zgodnie z Th. te wymiary należałoby przyjąć za miarodajne.

Nie widzę jakiegoś przekonywującego powodu dlaczego jednym razem wymiary po 24 godz. innym razem po 48 godz. miałyby być miarodajne. To jest przyczyną wprowadzenia cyfr średnich, w trzecim rzędzie, gdzie obliczeń dokonywałem z dwóch wartości dla P_1 i z dwóch dla P_2. Tak się złożyło, że w zestawieniu moich 37 pacjentów aż u 19 wartości po 24 godz. były większe, a więc należałoby je uznać. Tymczasem, jak już wynika z poprzednich moich rozważań nad przebiegiem próby śródskórnej wartości po 48 godz. są bardziej znamienne. Często reakcja po mniejszym rozcieńczeniu antygenu (np. 1:100) nie zwiększa się już specjalnie po 24 godz. w porównaniu z 48 godz., a natomiast wyraźnie rośnie reakcja z antygenem bardziej rozcieńczonym (np. 1:1.000). Wydaje mi się, że to właśnie jest najistotniejsze w alergometrii świadcząc o zwiększonej wrażliwości, a tym samym pleoestezji. Dla uniknięcia większych pomyłek proponuję więc przyjęcie dla ostatecznej oceny wymiarów średnich z obliczeń robionych zarówno po 24 jak i 48 godz.

Jeżeli porównamy wyniki oceny wg Th. i naszej to zgodność znajdziemy aż w 24 przypadkach. Jedynie w 13 powstają rozbieżności. Analizując je bliżej widzimy zmianę oceny z homodynamii na pleoergię 4 razy (przypadki 2, 7, 14, 20), a z pleoergii na homodynamię 3 razy (przypadki 19, 30 i 36). Jak już

wiemy zarówno osoby reagujące homodynamicznie jak i pleoergicznie uważamy za mniej zagrożone zakażeniem. Różnice te nie są więc dla nas aż tak istotne. Największą wagę przywiązujemy do zakażeń typu pleoestetycznego i o te właśnie przypadki nam chodzi, aby przy pomocy alergometrii wyłowić je z dużej ilości dodatnio reagujących. Zmiany dotyczące pleoestezji mamy tylko u 6 osób. Pacjenci nr 9, 24 i 25 zakwalifikowani wg Th. do homodynamii przeszli wg naszej zasady do pleoestezji, a pacjenci nr 8, 17 i 27 z grupy pleoestezji do homodynamii. Pacjent nr 9 jest oligofrenikiem od urodzenia, posiada zmiany na dnie oka, które wraz z dodatnimi próbami serologicznymi wyraźnie przemawiają za toksoplazmozą wrodzoną. Pacjent Nr 25 – 38-letni jest również oligofrenikiem od urodzenia. Pacjentka nr 24 jest chora na psychonerwicę reaktywną. W drugiej grupie wprawdzie pacjenci nr 8 i 27 też są oligofrenikami, pacjent nr 17 jest 50-letnim schizofrenikiem bez wyraźnych uchwytnych zmian właściwych toksoplazmozie.

Powyższe przykłady nie świadczą jeszcze zupełnie wyraźnie o wyższości naszej oceny do czego potrzeba byłoby znacznie większej ilości przypadków i to bardzo dokładnie przebadanych. Jednak podane rozważania teoretyczne przemawiają za przyjęciem naszej zasady, tym bardziej, że nie znajdujemy tu jakichś konkretnych danych przeciwnych.

Resumując powyższe widzimy już pewne trudności w samym wykonywaniu i odczytywaniu alergometrii. Pozostaje zagadnienie najważniejsze jej celowości, czyli stwierdzenia co daje nam określenie takiego czy innego typu.

Jakkolwiek w ocenie autorów wiedeńskich i naszej są małe różnice, spróbujemy z pewnymi zastrzeżeniami porównać te wyniki, tym bardziej, że dotyczą one zupełnie równych ilościowo grup 100 osób dodatnio reagujących. Wg Thalhammer'a i Janicek na 100 prób 11 było typu pleoestetycznego, 31 typu homodynamicznego, a 58 pleoergicznego. Tymczasem u nas pleoestazję spotkaliśmy aż 39 razy, homodynamię 28 razy, a pleoergię 33 razy. Uderza przede wszystkim znaczna różnica w pleoestezji 11% i 39%. Decydującym momentem jest tu naturalnie dobór pacjentów. W Wiedniu brano kobiety przebywające na klinice położniczej i normalnych pacjentów z kliniki okulistycznej. U nas, jak już mówiłem, badany materiał składał się przeważnie z osób bardzo podejrzanych o toksoplazmozę. Spostrzeżenie to już przemawia za słusznością alergometrii. Ponieważ nie wszyscy badani przeze mnie pacjenci mieli za sobą wyniki innych badań klinicznych, jak np. dna oka, rtg. czaszki itp. nie mogę omawiać całej grupy dokładniej pod kątem widzenia objawów czy zmian

toksoplazmowych. W poszczególnych jednak przypadkach, w których wystąpiła pleoestezja mamy liczne i ważne dowody toksoplazmozy. Niektóre z tych przypadków omówię w dalszej części pracy w rozdziale o zastosowaniu próby alergicznej do badań indywidualnych. Nie uwzględniam ich w tym miejscu unikając powtarzania wielu szczegółów.

Zgodnie z zasadami alergometrii zakażenia dające odczyn typu pleoestetycznego uważamy za najistotniejsze, tzn. takie, na które winno zwrócić się szczególną uwagę, wśród większej ilości zakażonych osób. Jeżeli to jest słuszne, posiadać może dużą wartość praktyczną. Pacjentami tymi powinniśmy się dokładniej zająć, prowadzić u nich leczenie, a w wypadkach gdy są to kobiety, szczególnie ciężarne zwrócić wielką uwagę na ich potomstwo. Autorzy wiedeńscy wyrażają pogląd, że alergometria nie rozstrzyga nam jeszcze sprawy o zakażeniach czynnych lub utajonych. Informuje nas ona raczej o ścisłości kontaktu między makro- a mikroorganizmem. Kontakt ten jest tym silniejszy im na większej przestrzeni dochodzi do wymiany płynów, a raczej toksyn w znaczeniu pasożyta.

Znając dziś z grubsza patogenezę toksoplazmozy spróbujmy interpretować te sprawy innymi słowami. Pasożyty mogą być czynne tzn. stale rozmnażać się i atakować komórki oraz tkanki. Proces chorobowy rozwija się, potęguje itd. Innym razem pasożyty pozostają w stanie na pozór nieczynnym, tworząc tzw. pseudocysty, określane słuszniej przez Cross'a (1947) jako „terminal colony". Stany takie znamy z licznych doświadczeń na zwierzętach i z przypadków ludzkich. Doświadczenie mówi, że utrzymuje się wtedy jak gdyby stan równowagi między pasożytem a żywicielem. Osłonka komórki żywicielskiej nieco zmieniona jak gdyby w torebkę „pseudocysty" jest nieprzepuszczalna z jednej strony dla jadów pasożytniczych czy też produktów ich przemiany materii, z drugiej strony dla przeciwciał żywiciela i leków przezeń przyjmowanych. Pasożyty jednak w ciągu wielu lat zachowują swoją żywotność.

Jak podają Thalhammer i Janicek w przypadkach badanych przez siebie nie mieli postaci czynnych, świeżo rozwijających się procesów chorobowych, tylko stany zejściowe po toksoplazmozie lub zakażenia utajone. Najprawdopodobniej więc

u wszystkich pasożyty znajdowały się w postaci „pseudocyst" o ile w ogóle były jeszcze w organizmie. Różnice zachodziły tylko w tym, że u jednych mógł być kiedyś proces czynny, prowadzący do zmian patologicznych i został samoistnie przez organizm opanowany, u innych natomiast zakażenie nie rozwinęło się, zostało wcześniej zahamowane zanim doszło do trwałych śladów. Wynikałoby z tego, że grupa tych pierwszych osób reaguje pleocestetycznie. Można by to rozpatrywać pod kątem widzenia obszarów zajętych przez pasożyty czyli ich rozprzestrzenienia, co w pierwszym wypadku również jest bardziej prawdopodobne.

Nie mogę w tej chwili jeszcze zająć zdecydowanie dodatniego stanowiska w ocenie alergometrii, skoro dalsze badania są w toku. Poza omówionym już zastosowaniu jej do wyławiania przypadków szczególnie podejrzanych o proces czynny, wydaje mi się celowe zwrócenie uwagi jeszcze na inną sprawę. Chodziłoby tu o śledzenie procesu chorobowego czy przebiegu zakażenia u jednej i tej samej osoby. W odstępach dłuższego czasu możemy przecież kilkakrotnie określać grupę alergometryczną danego pacjenta i kontrolować w ten sposób czy to wygasanie procesu czy też skuteczność leczenia. W badaniach swych również i na tę sprawę zwróciłem uwagę, ale wyniki i wnioski dadzą się wyciągnąć dopiero po latach.

g) Ogólna ocena próby

W oparciu o badania własne i dokładną analizę dotyczącego piśmiennictwa doszliśmy do przekonania, że próba śródskórna może oddać badaniu toksoplazmozy duże usługi. Jest ona stosunkowo łatwa, tania i szybka w wykonaniu. Do pewnego stopnia zastąpić ona może trudne analizy serologiczne wymagające specjalnych pracowni i personelu nastawionego tylko w tym kierunku. Jej, dość obszernie omówiona, duża swoistość, wyraźnie przemawia na jej korzyść. Dziś, gdy trochę lepiej poznaliśmy jej przebieg, z większą dokładnością możemy określać wyniki dodatnie i ujemne. Pozostanie jeszcze mały odsetek wyników wątpliwych, co jest normalnym zjawiskiem w próbach biologicznych.

O czym świadczy dodatni wynik próby śródskórnej? Jest on dowodem zetknięcia się makroorganizmu z mikroorganizmem,

inaczej mówiąc zakażenia, które miało miejsce dawniej lub ostatnio, wygasło lub utrzymuje się jeszcze. Dodatni wynik nie dowodzi więc koniecznie procesu chorobowego, a tylko zakażenia, które przecież mogło przejść zupełnie bezobjawowo. Frenkel i Friedlander (1951) w swej monografii podają, że próba śródskórna znajduje szczególne zastosowanie w trzecim stadium toksoplazmozy, które może przebiegać bezobjawowo lub objawowo czynnie i latentnie. Pacjenci znajdujący się w pierwszym czy drugim stadium zakażenia nie wykazują jeszcze skórnej nadwrażliwości na tyle, aby próba miała u nich znaczenie diagnostyczne. Wniosek swój opierają na braku odczynów u niektórych małych dzieci. Nie wiem, czy można to uogólnić na wszystkich, więc i na dorosłe osoby. Nie znam doświadczeń z próbą śródskórną u pacjentów dorosłych, u których ustalono by moment zakażenia. Można by wtedy określić czas wytwarzania się nadwrażliwości. Z doświadczeń na zwierzętach wynika, że ta wrażliwość rozwija się dość szybko. Wydaje mi się też na podstawie obserwacji, że to samo ma miejsce i u człowieka, a więc wartość próby nie ograniczałaby się tylko do III stopnia. Tak się złożyło, że badani przez powyższych autorów pacjenci w I i II stopniu choroby byli niemowlętami, czyli, że raczej ich wiek był przyczyną ujemnego wyniku, a nie stadium choroby.

Niestety, próba śródskórna nie mówi nam o czynnym czy utajonym procesie. Istnieje, jak już pisałem, duża korelacja z wynikami próby barwnej, ale słuszny tu jest główny zarzut Sabin'a (1950), że osoby reagujące alergicznie dodatnio mają bardzo różne miano w próbie barwnej od 1:4 do 1:4.000. Miano to mówi nam o poziomie przeciwciał w surowicy i świadczy też o aktywności procesu. Zmiany skórne też obserwujemy różnego stopnia, ale nie znajdujemy ich korelacji z mianem próby barwnej. Silnie więc dodatnia reakcja skórna wcale nie świadczy o wysokiej zawartości przeciwciał. Tolentino i Razzi (1950) podają nawet, że właśnie osoby z wyraźnymi zmianami skórnymi miały miano 1:2, a słabiej reagujące miana wyższe 1:512 do 1:2048. Świadczyłoby to, że im dalej od zakażenia — maleje poziom przeciwciał w surowicy, a zwiększa się nadwrażliwość skórna. Ci sami jednak autorzy w innym miejscu swej pracy podają, że na ogół silniejsze zmiany skórne spotykali u młodszych, co byłoby zaprzeczeniem powyższego. Być może, że dokładniej opracowana

alergometria złagodzi przynajmniej tę wadę i zbliży nas do klinicznej interpretacji wyniku.

Tym niemniej uważam próbę skórną za bardzo dobrą w wykonywaniu masowych badań epidemiologicznych, jak również prowizorycznym diagnozowaniu poszczególnych pacjentów (poza niemowlętami), których dopiero przy dodatnim jej wyniku należy poddać dokładniejszym badaniom serologicznym. Zaoszczędzi to nam wiele czasu i trudu. Potwierdzenie poza tym dodatniego wyniku również próbą alergiczną, a więc opartą na nieco innym mechanizmie działania niż odczyny serologiczne, ma szczególnie duże znaczenie kliniczne.

Wspomnę tu jeszcze o obserwacji Frenkel'a (1948), gdzie zamiast toksoplazminy używany był płyn mózgowy pacjenta. Wstrzykiwano go śródskórnie świnkom zakażonym i zdrowym. Gdy te pierwsze reagowały dowodziło to zakażenia pacjenta czyli obecności w jego płynie antygenu toksoplazmowego. Lepiej tu używać płynu komorowego niż rdzeniowego, który jest bogatszy w toksoplazmy. Naturalnie próba ta nie zawsze daje wynik. Niektórzy rozumieli ją jako wstrzykiwanie śródskórne płynu temu samemu pacjentowi. Nieporozumienie zostało wyjaśnione (1951) i poparte tym, że w okresie, gdy toksoplazmy znajdują się w płynie i może on być rozumiany jako antygen, jeszcze nie wykształca się nadwrażliwość pacjenta. Z tego powodu lepiej używać zwierząt.

V. Praktyczne zastosowanie próby śródskórnej

W poprzedniej części niniejszej pracy doszliśmy do wniosku, że próba z toksoplazminą jest dobra, swoista, a przy tym łatwa w wykonaniu. Stwierdziliśmy, że powinna ona znaleźć szerokie zastosowanie w praktyce lekarskiej, w badaniach epidemiologicznych i naukowych. Obecnie zostaną pokrótce omówione wyniki badań, jakie otrzymywaliśmy przy użyciu próby alergicznej.

a) Zastosowanie próby do diagnostyki indywidualnej.

Prowadząc od przeszło dwóch lat w pracowni naszej diagnostykę laboratoryjną kierowanych do nas podejrzanych klinicznie przypadków toksoplazmozy, przebadaliśmy przy pomocy jednej

lub kilku równocześnie prób kilkaset osób. O trudnościach masowego wykonywania prób serologicznych już wspomniałem. Gdy przed rokiem przekonaliśmy się o wartości próby alergicznej, wprowadziliśmy w miarę możności następującą zasadę. Starsze dzieci i osoby dorosłe podejrzane o toksoplazmozę badaliśmy najpierw przy pomocy łatwej próby śródskórnej, a dopiero przy jej dodatnim wyniku pobieraliśmy krew na odczyny serologiczne. Zmniejszyło nam to naturalnie znacznie ilości tych ostatnich badań, zaoszczędziło czasu i kosztów. W wielu przypadkach bardziej podejrzanych, mimo ujemnej próby skórnej, wykonywaliśmy niezależnie od niej próbę barwną, której wynik jednak zawsze pokrywał się z poprzednim.

Dla ilustracji zastosowania próby śródskórnej i alergometrii przytoczę poniżej 10 przypadków, które nie zostały jeszcze opublikowane. Będą one równocześnie przykładem występowania toksoplazmozy na naszym terenie. Ze względu na charakter obecnej pracy uwzględnię tu inne szczegóły poza odczynami skórnymi tylko bardzo pobieżnie.

Przyp. 1. Ł. K. Kobieta lat 29, zupełnie zdrowa, jak podaje w wywiadzie, nigdy nie chorowała. Przed 4 mies. urodziła pierwsze dziecko. Ciążę, szczególnie drugą jej połowę znosiła gorzej, często odczuwała omdlenia, bóle głowy i pleców. Dziecko po urodzeniu, na pozór normalne, ssało jednak dość leniwie i stale raczej spadało na wadze. W ½ mies. po urodzeniu wystąpił u niego pierwszy krótko trwający atak drgawek. W następnych dniach pojawiały się one coraz częściej, a towarzyszyły im potem wymioty. Dziecko było leczone klinicznie. W surowicy stwierdziliśmy próbą barwną i wiązania dopełniacza wyraźne przeciwciała. Po kilkudniowej przerwie, jak gdyby, poprawie zdrowia, stan dziecka nagle pogorszył się i nastąpiła śmierć. Rozpoznanie toksoplazmozy wrodzonej nie ulegało wątpliwości. Szczegółów jednak nie podaję, gdyż nie wykonywałem u dziecka prób śródskórnych.

Matka zgłosiła się do nas na badanie dopiero w 2 tyg. po śmierci dziecka. Wykonaliśmy u niej próbę śródskórną, najpierw normalną na przedramieniu z rozcieńczeniem 1:500. Odczyn był zdecydowanie dodatni. Po 24 godz. zaczerwienienie i nieznaczny jeszcze obrzęk wynosił 12x10 mm przy braku zmian po antygenie kontrolnym. Po 48 godz. obrzęk był już wyraźniejszy, zaczerwienienie również o wymiarach 35x30 mm. Po 72 godz. obrzęk słabszy, ale zato zaczerwienienie bardziej rozległe o niedość wyraźnych granicach 56x35 mm. Pacjentka zaczęła odczuwać w tym miejscu swędzenie. Czwartego dnia zaczerwienienia już nie było, pozostawał tylko lekki ślad obrzęku.

Wykonane badanie alergometryczne na plecach z 3 rozcieńczeniami toksoplazminy 1:100, 1:1000 i 1:10000 dało po 24 godz. następujące wymiary 18/14, 18/14 i 2/2. Po 48 godz. wymiary powiększyły się do 20/15, 24/20, 13/12. Widzimy tu silniejsze zwiększanie się odczynów po słabszym rozcieńczeniu.

Po przeliczeniu otrzymujemy po 24 godz. wskaźnik alergometryczny 0,66 (biorąc pod uwagę dwa pierwsze rozcieńczenia), a po 48 godz. dla dwóch pierwszych rozcieńczeń wskaźnik 0,53, a dla pierwszego i trzeciego wskaźnik 0,7. Wszystkie więc wymiary w różny sposób przeliczane dają nam wartości niższe od 0,9, a więc wyraźnie przemawiają za pleoestezją. Próba barwna u tej pacjentki wypadła dodatnio w rozcieńczeniu 1:50, w wiązaniu dopełniacza surowica hamowała nieswoiście. Mąż pacjentki serologicznie reagował w obu próbach ujemnie.

Przypadek ten omawiam nieco dokładniej, gdyż jest on dość ciekawy dla badań nad alergometrią. Pacjentka była zawsze zdrowa i nadal czuje się zupełnie dobrze. Próba skórna wypadła u niej dodatnio, serologiczna też, co nie byłoby jeszcze dziwne wśród tylu osób dodatnio reagujących.

Zastanawiająca tu jest zdecydowana pleoestezja oraz fakt zakażenia dziecka poprzez łożysko. Sądząc z wywiadu, zakażenie mogło mieć miejsce dopiero w czasie ciąży. W czwartym jej miesiącu zachorował w domu kot. Stracił zupełnie apetyt, chudł, na głowie i nogach pojawiły się owrzodzenia. Po miesiącu przewlekłej choroby kot zaginął, przypuszczalnie gdzieś padł.

Pacjentka nasza najprawdopodobniej zaraziła się od tego kota, którego sama pielęgnowała. Mając organizm bardzo zdrowy i odporny na wszelkie choroby, sama nie odczuwała prawie zupełnie zakażenia. Jest to więc przykład zakażenia bezobjawowego, utajonego. Pasożyty zaatakowały jednak rozwijający się płód najbardziej wrażliwy na toksoplazmy. Matka napewno przekazywała mu wraz ze swą krwią przeciwciała obronne i to może było przyczyną, że zmiany kliniczne u dziecka były dość niewyraźne. Dziecko jednak po urodzeniu nie poradziło sobie samo z zarażeniem i zmarło.

Z drugiej strony widzimy tu pleoestezję u matki mimo braku procesu czynnego, braku uchwytnych zmian klinicznych. Świadczy więc ona raczej o silniejszej walce, jaka toczyła się między żywicielem a mikroorganizmem, z której pierwszy wyszedł zwycięsko, pomimo dotkliwej straty dziecka.

Przyp. 2. S. M. Kobieta lat 28, zdrowa. Pierwsza ciąża w r. 1950. Dziecko zmarło w czasie porodu, najprawdopodobniej wskutek ułożenia pośladkowego przy zwężonych wymiarach miednicy. Druga ciąża w r. 1951. Poród odbył się przez cięcie cesarskie. Mimo tego zaraz po porodzie zauważono u dziecka zniekształcenie główki. Żyje ono obecnie, ma 1 rok i 1 mies. Mimo swego wieku jeszcze nie siedzi i nie mówi. Mamy więc opóźniony rozwój fizyczny i umysłowy. Dziecka w kierunku toksoplazmozy jeszcze dokładnie nie przebadaliśmy.

Matka zaś badana więcej jak w rok od ostatniego porodu reaguje zdecydowanie dodatnio przy próbie śródskórnej. W próbie barwnej miano wynosi 1:50. Alergometria wykazuje po 24 godz. wskaźnik 0,62, a po 48 godz. 0,41. Mamy więc tu znowu wyraźną pleoestezję i stosunki podobne jak w przypadku pierwszym, mimo dłuższego już okresu po porodzie. Interesujące będzie dalsze śledzenie przebiegu alergometrii u tej pacjentki.

Tu również na marginesie zanotuję dane z wywiadu. Pacjentka nie miała i nie ma w domu zwierząt. W czasie jednak ostatniej ciąży dzieci sąsiadów przyniosły do jej mieszkania znalezionego gdzieś zupełnie chorego, ginącego kota, którego z litości dobito.

Przyp. 3. P. H. Kobieta lat 28, zdrowa. Pierwsza ciąża przed 1½ rokiem, skończyła się poronieniem w 4-tym tygodniu, w drugiej ciąży płód zamarł w 4-tym miesiącu. Brak wytłumaczenia w niezgodności czynnika Rh, zaburzeniami hormonalnymi itd. W 5 miesięcy od ostatniego poronienia próba śródskórna z toksoplazminą daje wyraźnie dodatni wynik. Wskaźnik alergometrii wynosi 0,9. Jest to wprawdzie już homodynamia, ale jeszcze na granicy pleoestezji. Próba barwna dodatnia w rozcieńczeniu 1:100. Wysokie miano świadczy o niewątpliwym zakażeniu toksoplazmą. Z uwagi też na stan alergometrii przypuszczać można, że toksoplazmoza była przyczyną ostatnich dwukrotnych poronień.

Przyp. 4. S. I. Kobieta lat 41. Najpoważniejszą dolegliwością są nawykowe poronienia niczym dotychczas nie wytłumaczone, mimo wielokrotnych dokładnych badań. Próba śródskórna z toksoplazminą dodatnia, próba barwna również z mianem 1:25. Alergometria po 24 i 48 godz. daje równy wskaźnik 0,9, co również dowodzi homodynamii na granicy pleoestezji. Trudno w tym wypadku stawiać wyraźne rozpoznanie. Istnieje jednak duże prawdopodobieństwo powiązania zakażenia toksoplazmą z powtarzającymi się poronieniami.

Przyp. 5. Ch. R. Chłopiec 10 lat. Od urodzenia opóźniony rozwój, mówić zaczyna po 2 latach, chodzi dopiero po 3. Mimo uczęszczania do szkoły nie robi postępów (liczy zaledwie do 3). Zmiany na dnie oka i inne kliniczne przemawiają za toksoplazmozą. Próba skórna z toksoplazminą daje zdecydowanie dodatni wynik, próba barwna również z mianem 1:200, a wiązania dopełniacza 1:36. Alergometria wykazuje wskaźnik po 24 godz. 1,63, a po 48 godz. 1,22.

Mamy tu przykład wygasłej toksoplazmozy wrodzonej. Mimo trwałych następstw proces czynny ustąpił. Po 10 latach życia stwierdzamy pleoergię, a więc dobry stan immunobiologiczny.

Przyp. 6. D. J. Chłopiec 15 lat. Od urodzenia obserwuje się niedorozwój umysłowy i fizyczny, porażenia spastyczne itd. Klinicznie rozpoznaje się dziś toksoplazmozę wrodzoną. Rtg. czaszki wykazuje wyraźne zwapnienia.

Próba śródskórna z toksoplazminą daje wynik dodatni. Alergometrycznie otrzymujemy wskaźnik po 24 godz. 0,6 (pleoestezja), a po 48 godz. 1,1 (homodynamia). Wskaźnik średni również wynosi 1., co mogłoby wskazywać na homodynamię. Zaznaczyć tu jednak muszę, że zmiana skórna po rozcieńczeniu 1:100 wykazała po 48 godz. wyraźną pseudopodialną długą na 30 mm wypustkę. W myśl przyjętej uprzednio zasady liczyliśmy jej długość do połowy. Wpłynęło to naturalnie na przechylenie wyniku na korzyść homodynamii, gdyż bez wliczania wypustki mielibyśmy zdecydowaną pleoestezję. Zwracam na to uwagę, gdyż przypadek ten można podejrzewać jeszcze dziś jako czynny. Świadczy o tym wysokie miano próby barwnej. Pacjent bardzo często jeszcze teraz odczuwa silne bóle głowy, a co pewien czas pojawiają się na kończynach dolnych zaczerwienienia, zmiany troficzne prowadzące do strupów. Przypadek znajduje się w trakcie dokładnego badania.

Przyp. 7. S. P. Młodzieniec 21 lat. Od urodzenia występują u niego zaburzenia w rozwoju fizycznym. Ostatnio przy badaniu stwierdza się wyraźnie dodatnią próbę śródskórną i barwną z mianem 1:100. Wskaźnik alergometrii

zgodnie po 24 i 48 godz. wykazuje 0,6 a więc pleoestezję. U pacjenta tego postawiono rozpoznanie toxoplasmosis congenita, gdzie mimo 21 lat jeszcze stwierdzamy pleoestezję.

Przyp. 8. S. G. Kobieta lat 50, naogół zdrowa, matka pacjenta Nr 7. Próba skórna daje wynik dodatni, próba barwna również z mianem 1:25. Alergometria, licząc po 24 godz., daje wskaźnik 0,9 co świadczy o homodynamii na granicy pleoestezji. Po 48 godz. natomiast otrzymujemy wskaźnik 0,4, a więc pleoestezję, co potwierdza się też w obliczeniu średniej. Dodatnio reagująca matka potwierdza postawione w przyp. 7 rozpoznanie toksoplazmozy wrodzonej. Czy jednak u niej pleoestezja utrzymuje się przez conajmniej 21 lat? Trudno w tej chwili znaleźć odpowiedź.

Przyp. 9. M. M. Chłopiec 8 lat. Obserwuje się wrodzone zaburzenia w rozwoju fizycznym mimo zupełnie dobrego stanu umysłowego. Próba skórna wypada dodatnio, barwna z mianem 1:100. Alergometrycznie otrzymujemy po 24 godz. wskaźnik 1,7 a po 48 godz. 2,2. Mamy więc zdecydowaną pleoergię. Na podstawie tych badań i zmian klinicznych sięgających życia płodowego należałoby tu sądzić o toksoplazmozie wrodzonej. Hipoteza ta zostaje podważona brakiem dodatniego odczynu skórnego i próby barwnej u matki pacjenta. Czyżby więc u niej po 8 latach zginęły już zupełnie przeciwciała i nadwrażliwość skórna, o czym zresztą niektórzy autorzy wspominają? Możliwe jest też przypuszczenie toksoplazmozy nabytej, a przypisanie zmian wrodzonych innej przyczynie, gdyż i tak nie są typowe dla tej choroby.

Przyp. 10. S. S. Kobieta lat 30. Do niedawna zupełnie zdrowa. Od blisko roku natomiast odczuwa bardzo silne i częste bóle głowy i inne dolegliwości. Wszechstronne badania nie zdołały dotychczas wyjaśnić genezy choroby. Próba skórna z toksoplazminą wypadła dodatnio, wiązanie dopełniacza również w rozcieńczeniu 1:16 a próba barwna z mianem 1:5. Wskaźnik alergometrii 0,8 przemawia za pleoestezją. Mimo niskiego miana próby barwnej można by tu przypuszczać toksoplazmozę nabytą, o której wiemy ostatnio, że występuje wśród tak różnorodnych objawów.

Opisane wyżej przypadki obserwowane i badane przez nas w ciągu kilku ostatnich tygodni dotyczą różnych postaci toksoplazmozy. Rozpoznanie jej jest albo pewne albo bardzo prawdopodobne. Mamy przypadki zakażeń utajonych u matek, które zakażały swe dzieci, dalej przypadki toksoplazmozy wrodzonej i nabytej. Uderzającą jest często stwierdzana pleoestezja. Widzimy ją również w przypadkach bezobjawowych, ale takich gdzie zakażenie przeszło na płód. Trudno jeszcze w tej chwili na podstawie nielicznego materiału rokować czy alergometria nie będzie miała znaczenia w badaniu kobiet ciężarnych, wśród których wiele reaguje dodatnio, a tylko niektóre rodzą zakażone potomstwo. Prowadzone w tym kierunku dalsze badania może pozwolą na wyciągnięcie bardziej konkretnych wniosków.

W tej chwili widzimy już jednak jak zastosowanie próby śródskórnej u poszczególnych pacjentów przyczyniło się do rozpoznania u nich toksoplazmozy.

Z piśmiennictwa podam tu jeden tylko dość znamienny przypadek (Drexler, 1952). U chorego 37 lat od dłuższego czasu pojawiają się nawroty choroby rozpoznawanej dawniej jako meningitis serosa. Na podstawie wywiadu epidemiologicznego, zmian w mózgu, płynie mózgowo-rdzeniowym i na dnie oka — autor dochodzi do rozpoznania toksoplazmozy. W punktatach szpiku mostka udaje mu się stwierdzić pasożyty. W tym czasie próba barwna daje wynik ujemny. Dopiero po 14 dniach zaznacza się ona z bardzo słabym mianem 1:4, które utrzymuje się przez dłuższy czas. Według poglądów pewnych autorów (Westphal, Piekarski, Sabin) tak niskie miano nie powinno dowodzić zakażenia. Obecne stanowisko innych (Thalhammer, Keller i Vivell) sprzeciwia się temu. Dla nas interesujący tu jest inny szczegół. Otóż u pacjenta z tak wątpliwym mianem próby barwnej próba śródskórna występuje zdecydowanie dodatnio. Już po 24 godz. obserwowano zaczerwienienie i obrzęk o średnicy powyżej 30 mm. Ponieważ mikroskopowo w przypadku tym pasożyty zostały stwierdzone, rozpoznanie nie ulega wątpliwości.

b) Zastosowanie próby śródskórnej w masowych badaniach epidemiologicznych wśród zdrowej ludności.

Ze względu na swą stosunkową łatwość i szybkość wykonania próba śródskórna nadaje się doskonale do badania większych grup ludności. Przewyższa ona pod tym względem znacznie wszystkie inne odczyny serologiczne.

Od blisko 10 lat doniesienia z różnych stron świata wykazują dość duże nieraz odsetki zdrowej ludności posiadającej przeciwciała toksoplazmowe, które świadczą o częstych zakażeniach bezobjawowych czyli utajonych. Część tych osób, dziś na pozór zupełnie zdrowych, przeszła kiedyś zakażenia objawowe, a szczególnie małoobjawowe, nierozpoznane wówczas a pozostawiające czasem ślady w postaci np. trwałych zmian na dnie oka lub inne. Frenkel (1948, 1949) badając 28 osób z rozpoznaniem chorioretinitis i 40 z uveitis stwierdza wśród pierwszych 71% dodatnio reagujących, a 33% w drugiej grupie. Dla porównania wśród 50 młodych (20—35 lat) studentów medycyny i pracowników laboratoryjnych odsetek dodatni wynosi tylko 10%, a w drugiej grupie 50 osób starszych branych po kolei pacjentów, przeważnie z nowotworami lub chorobami serca 28%. Badania masowe są

więc bardzo wskazane w różnych środowiskach zarówno zdrowej ludności, jak też chorych podejrzanych czy niepodejrzanych.

Wobec braku tego rodzaju badań w Polsce nie mogliśmy właściwie jeszcze mówić o zagadnieniu toksoplazmozy w naszym kraju, skoro kazuistycznych przypadków opisanc dotąd zaledwie kilka (w Warszawie 1, w Łodzi 1, w Poznaniu 2 i 4 albo potem 6 w Gdańsku).

Z myślą o tym przebadałem przy pomocy próby śródskórnej 681 osób, przeważnie dorosłych od 15 do 60 lat, mieszkających ostatnio na terenie Gdańska, jakkolwiek pochodzących z różnych stron kraju. Byli to ludzie pracujący, przeważnie w pełni swych sił, ogólnie biorąc zupełnie zdrowi. Większość stanowili pracownicy fizyczni jednej z instytucji na terenie Wybrzeża, poza tym badana była młodzież żeńska w wieku średnim około 20 lat w dwóch zawodowych szkołach medycznych oraz lekarze i personel sanitarny szpitala i instytutu naukowego.

Ogółem wśród 681 osób mieliśmy dodatnio reagujących 170, wyników wątpliwych 18, a ujemnych 493. Dość duży odsetek 25% dodatnich świadczy, że również na naszym terenie zakażenia toksoplazmozą nie są rzadkością, skoro przeciętnie co czwarta osoba zetknęła się w swym życiu z zarazkiem. Stwierdzenie nasze nie wydaje się dziwne w świetle badań różnych autorów, choćby tylko z krajów sąsiadujących z nami. Thalhammer (1952) wśród ludności wiedeńskiej stwierdził 46,1% dodatnich, a Vivell (1952) we Freiburgu (Niemcy) aż 49%.

Jakkolwiek badania te i inne wykonywane były tym samym sposobem, nie dają się one w zupełności porównać, gdyż dość duże wahania zależeć mogą nie tylko od kraju i miejsca, ale przede wszystkim od doboru odpowiednich osób zdrowych czy chorych, ich pochodzenia, wieku, płci itd. Na tabeli 6 zestawiłem wyniki wszystkich podobnych badań przy użyciu próby śródskórnej, które dotąd wykonywane były na świecie. Nie mówiąc już o różnych ilościach w poszczególnych grupach, widzimy dość duże wahania w stanie zdrowia badanych. Często do tego celu używani są pacjenci szpitali i klinik, czasem tylko osoby zupełnie zdrowe. Nie zawsze autorzy podają bliższe szczegóły. Adams i inni (1949) badali dzieci szkolne nie uwzględniając ich wieku. Podobnie Buttitta i Terrana (1951) podają tylko 11% dodatnich wśród 145 pacjentów o nieznanym wieku.

Jak wynika ze stosunkowo porównywalnych badań Feldman'a i Sabin'a w U.S.A., Thalhammer'a w Wiedniu, Tolentino i Razzi w Genui, Fisher'a w Londynie, Biagi w Meksyku i Keller-Vivell'a w Niemczech odsetki dodatnio reagujących wyraźnie wzrastają z wiekiem badanych osób. Jest to zjawisko potwierdzane stale również przy badaniach sero-

Tabela 6.
Zestawienie wykonanych dotąd badań epidemiologicznych przy pomocy próby śródskórnej.

	Ilość badanych i ich pochodzenie	Ogółem dodatn. %	Ilość badanych i procent dodatnich według wieku							
			0 - 10		11 - 20		21 - 30	31 - 40	41 - 50	50 --
Frenkel 1948 San Francisco	100 studenci itp. różni pacjenci						50 10 %			50 28 %
Adams et coll. 1949 Minnesota	188 chore dzieci i różni pacjenci	11,0		188 11 %						
Feldman et Sabin,1949 Cincinnati	142 zdrowa ludność	31,4	±20 0 %	±20 5 %	± 20 14 %		± 20 20 %	± 20 50 %	± 20 65 %	± 20 65 %
Tolentino et Razzi, 1950 Genova	467 dzieci na klin. lekarze,person.	16,7	129 0 %	148 13 %	115 25 %		75 38,6 %			
Thalhammer 1951 Wien	1006 przeciętna ludność	46,1	61 0 %	90 10 %	116 28,4 %		311 62,1 %	158 70,3 %	85 78,9 %	185 73,6 %
Fisher 1951 London	901 dzieci niedor., różni pacjenci		186 <1%	322 4%	216 7 %		177 17,5 %			
Buttita et Ferrara,1951 Palermo	145 pacjenci ogólni z neuropsych.	11,0								
Biagi, 1951 Tampico - - Mexico	231 pacjenci itp.	47,6	9 0%	28 7,1 %	18 33%	25 64%	48 60,4 %	24 66,6 %	35 60 %	42 47,6 %
Biagi, 1952 Zoquiapan - - Mexico	155 pacjenci - - lepra	37,4					36 38,9 %	46 41,3 %	26 38,5 %	19 31,5 %
Keller et Vivell,1952 Freiburg	212 różni	25,9	80 0 %		49 12 %	27 44 %	40 62 %	16 75 %		
Kozar 1952 Gdańsk	681 normalne, zdrowe osoby	25,0			459 25,2 %		171 25,1 %	24 25 %	32 15,6 %	

logicznych z toksoplazmozą, jak też przy podobnych badaniach z innymi antygenami, np. z tuberkuliną, lub ostatnio próbą neutralizacyjną z wirusem Coxsackie, którego zalicza się do grupy pseudopoliomyelitis (Melnick i Ledinco, 1950) lub wirusem Lansing wśród 970 osób w Baltimore (Turner, Hollan-

der, Buckley, Kokko i Winsor, 1950). Świadczy to o częstszych zakażeniach wśród osób starszych, które mają więcej ku temu okazji, lub raczej o długiej trwałości przeciwciał czy nadwrażliwości skórnej. Osoby więc zarażone w wieku młodszym reagują dodatnio przez wiele lat swego życia, a prócz tego dochodzą jeszcze stale inne osoby zarażone później. Krzywa więc zależności dodatnich wyników w różnych grupach wieku stale wzrasta. U małych dzieci 1—3 lat znajduje się ona na niskim poziomie. Na naszej tabeli nie widać tego z powodu niewykształconej jeszcze u niemowląt reaktywności skórnej na toksoplazminę, o czym już mówiliśmy. Wiemy jednak z badań serologicznych, które w tej grupie wieku są miarodajne, że przeciwciała u dzieci małych są też stwierdzane. Keller i Vivell wykazują je próbą barwną w grupie 82 dzieci w wieku 1—10 lat aż w 28%. Wartości dodatnich odsetków, jak widzimy również na naszej tabeli, wzrastają raz szybciej, innym razem wolniej. Według Feldman'a i Sabin'a w grupie 11—20 lat mamy 14% dodatnich, a wg Thalhammer'a aż 28%. U innych jak Biagi i Keller — Vivell odsetki dla tej grupy są jeszcze wyższe. Wiek 30—50 lat jest zazwyczaj szczytowym jeżeli chodzi o ilość dodatnio reagujących.

Wspomnę przy tej okazji o przeciwciałach biernie przenoszonych z matki na płód poprzez łożysko. Skoro odsetek osób dorosłych dodatnio reagujących i mających przeciwciała w surowicy jest najwyższy, to spodziewać się możemy analogicznie do innych zakażeń biernego przenoszenia przeciwciał z krwi matki poprzez łożysko na płód. I rzeczywiście, przy pomocy próby barwnej u małych niemowląt przeciwciała te stwierdzamy bardzo często prawie w takim samym odsetku jak u kobiet dorosłych. Miano ich jednak jest niskie, o wiele mniejsze niż w zakażeniach czynnych, a poza tym już po tygodniach czy miesiącach spada i ginie zupełnie. Widzimy to wyraźnie np. w badaniach Keller'a i Vivell'a (1952). Wśród 50 noworodków dodatnich wyników (miano różnego stopnia) było 74%, u 66 niemowląt (1—5 mies.) — 40%, a u 53 starszych (6—12 mies.) już tylko 4%. Naturalnie przy pomocy próby śródskórnej nie możemy tego potwierdzić, bo przeciwciała tylko biernie nabyte nie dadzą się stwierdzić nadwrażliwością skórną, a poza tym jest ona w tym wieku zahamowana.

Stwierdzone ogólnie zwiększanie się z wiekiem ilości osób zakażonych nie znajduje wyraźnego potwierdzenia w naszych badaniach. Nie przecząc temu zjawisku, znajdujemy kilka przyczyn, które w naszym wypadku na to się złożyły. Badane przez nas osoby były przeważnie w wieku 15—20 lat. Starszych dzieci i osób powyżej 30 lat badaliśmy niewiele. Poza tym uwzględnione przez nas osoby pochodzą z 3 środowisk, które jak się okazało nie dają równych wyników i ta dość wyraźna różnica zaważyła na ogólnym procencie.

Tabela 7.
Zestawienie wyników próby śródskórnej u zdrowej ludności Wybrzeża.

wiek	11 - 20 lat		21 - 30 lat		31 - 40 lat		41 - 50 lat		51 - 60 lat	
płeć	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
dodat. +	99	17	28	15	5	1	4	1	-	-
wątpl. ±	5	6	2	3	-	-	2	-	-	-
ujemne -	135	192	44	79	8	10	5	7	8	5
razem badań	239	215	74	97	13	11	11	8	8	5
łącznie ♀♂	459		171		24		32			
liczba dod.	116		43		6		5			
% dodatnich	25,2%		25,1%		25,0%		15,6%			

Zestawienie naszych badań znajdujemy na tabeli 7. Pacjentów podzielono na 5 różnych grup wieku, a w każdej grupie wydzielono osobno kobiety i mężczyzn. Podano ilości wyników dodatnich, wątpliwych i ujemnych. U dołu uwzględniono też ogólną ilość badanych kobiet i mężczyzn w każdej grupie wieku i ogólną sumę wszystkich osób w tej grupie oraz sumę dodatnich wyników i ich procent.

Pierwszą grupę 374 osób stanowią zupełnie zdrowi pracownicy fizyczni (przeważnie mężczyźni) w wieku od 18 do 60 lat z dużą przewagą wieku średniego 25—30 lat. Wśród nich było 64 osoby dodatnio reagujące, 9 wątpliwych i 301 ujemnych. Procent dodatnich wynosi więc 17,1%. W drugiej grupie 72 osób różnego wieku personelu szpitala i instytutu naukowego procent dodatnich jest 15,2. Wydaje mi się, że te wartości zbliżone do 20%, ale jednak niższe od 20, są miarodajne dla ogółu naszej zdrowej ludności dorosłej.

Trzecią natomiast grupę 235 osób stanowiły młode kobiety, przeciętnie 18—25 lat, uczennice 2 szkół zawodowych medycznych, mieszkające wspólnie w 2 internatach. U nich właśnie przeciętny procent dodatnio reagujących wynosił 40,4%, co ze względu na znaczną ilość i niski stosunkowo wiek tak bardzo wpłynęło na ogólne zestawienie. Wydaje mi się, że te 2 ostatnie środowiska są wyjątkowe, jeżeli chodzi o dodatnie reakcje, a w jednym szczególnie ilość ich była bardzo duża. Traktuję to jako jedną z wyraźnych korzyści wykonywania masowych badań, które pozwalają nam na uchwycenie środowisk podejrzanych i szczególnie dla nas ciekawych ze względów epidemiologicznych. Mieszkańcy jednej z wymienionych szkół pochodzą przeważnie ze wsi. Nie wiemy jeszcze, jak tam wyglądają stosunki, a należy się spodziewać, skoro toksoplazmoza jest chorobą odzwierzęcą, że częstszy kontakt i stykanie się ze zwierzętami na wsi daje w porównaniu z miastem znacznie więcej okazji do zakażeń. Zwrócił już na to uwagę P i e k a r s k i (1951), który wśród miejskiej ludności Bonn znajduje 10,8% zakażonych, a z okolic wiejskich tego miasta — 22,2%. W drugim natomiast internacie silniej jeszcze zakażonym zwróciłem uwagę w wywiadzie epidemiologicznym na kilka psów i kotów, czasem chorujących, stałych mieszkańców tego domu, z którymi badane osoby bardzo często się stykały, nawet na terenie jadalni. Zwierząt tych od kilku miesięcy już nie ma na terenie domu i nie można sprawdzić, czy nie były one przypadkiem zakażone i nie stały się przyczyną tak niezwykle częstych dodatnich odczynów.

Jakkolwiek badanie nasze wśród zdrowej ludności nie zgadza się z powyższych powodów z wynikami innych autorów, jeżeli chodzi o grupy wieku, jest ono przykładem celowego stosowania tego rodzaju badań masowych dla lepszego poznania epidemiologii toksoplazmozy. Stwierdzenie ognisk zakażenia posiadać może duże znaczenie profilaktyczne, gdy w porę uchwyci się źródło zarazków i nie dopuści do dalszego ich rozsiewania.

Różnice płci znajdują najprawdopodobniej również swój wyraz w epidemiologii toksoplazmozy. Zdania autorów są dość zgodne z tym, że kobiety częściej ulegają zarażeniu niż mężczyźni. U nas różnice przedstawiają się następująco: Mężczyzn przebadaliśmy 336. Dodatnich wśród nich było 34, wątpliwych 9, a ujem-

nych 293. Natomiast na 345 kobiet było dodatnich 136, wątpliwych 9, a ujemnych 200. Różnica więc jest bardzo wyraźna, skoro mężczyzn reagowało dodatnio 10,1%, a kobiet 39,4%. Złożyła się na to specjalna grupa już omawianych obydwu szkół, gdzie były wyłącznie same kobiety. Różnice te, o ile istnieją są na ogół mniej wyraźne. Wśród wiedeńskiej ludności jest przewaga dodatnich kobiet 48,4% na 41,2% mężczyzn. W Meksyku również stwierdzono 60,8% dodatnich kobiet na 55% mężczyzn, a innym razem 38,6% kobiet na 36,6% mężczyzn (B i a g i, 1951, 1952).

Przyczyna tego zjawiska znajduje wytłumaczenie w epidemiologii. Kobiety częściej przebywają ze zwierzętami zarówno w mieście jak i na wsi, a w swej pracy domowej bezpośrednio stykają się z produktami zwierzęcymi.

c) Badania przy pomocy próby z toksoplazminą wśród umysłowo chorych

W licznych opisach klinicznych toksoplazmozy znajdujemy wzmianki, że ten czy inny pacjent wykazywał między innymi niedorozwój umysłowy oraz cały szereg objawów neurologicznych, które często spotykamy również w klinikach i szpitalach psychiatrycznych. Toksoplazmoza, jak wiemy, a szczególnie jej postać wrodzona cechuje się silnym powinowactwem pasożytów do centralnego układu nerwowego. W mózgu, oponach lub rdzeniu przedłużonym znajdujemy sekcyjnie zmiany często widoczne już makroskopowo, a szczególnie uchwytne i dość typowe dopiero w histopatologicznym badaniu mikroskopowym. Proces zapalny posuwający się drogą naczyń krwionośnych rozwija się w różnych partiach kory mózgowej, opon, w okolicy komór itp. Przy toksoplazmozie nie obserwuje się jakiejś typowej lokalizacji zmian. Raz obejmują one takie, drugim razem inne partie mózgu. Przy zakażeniach słabszych lub większej odporności organizmu dochodzi do wygaśnięcia procesu. Pacjent żyje nawet wiele lat, zdradzając czasem jakieś wyraźne, innym razem dość nieuchwytne objawy.

Należy sądzić, że zmiany w tkance mózgowej, nawet wyleczone, pozostawiają trwałe ślady, które w ten czy inny sposób mogą dać znać o sobie.

Z drugiej strony widzimy jak w neurologii, a szczególnie psychiatrii mało jeszcze znamy jednostek chorobowych o jasnej

i wyraźnej etiologii. U dużej części pacjentów stwierdza się ten czy inny zespół objawów, który często nie znajduje odbicia w makroskopowych zmianach mózgu, a przeważnie niczego nam nie mówi o przyczynie choroby.

Skoro zakażenia toksoplazmą są tak częste, niemal powszechne, to możemy przyjąć, że znajdować mogą swój wyraz w przyszłości w klinikach psychiatrycznych i neurologicznych.

Wychodząc z powyższych założeń częściowo teoretycznych, a częściowo popartych stwierdzonymi tu i ówdzie faktami, postanowiłem przebadać większą ilość pacjentów ze szpitali psychiatrycznych. Na wstępie dla badań orientacyjnych zastosowałem metodę odczynów śródskórnych. Przy jej pomocy przebadałem 961 pacjentów w większości z dużego szpitala dla nerwowo i umysłowo chorych w Kocborowie, a częściowo tylko gdzie indziej. Nie zastosowałem tu żadnej selekcji pacjentów biorąc po kolei wszystkich, chyba że stan zdrowia lub chwilowe silne podniecenie nie pozwalały na wykonanie zastrzyków. Były to osoby pochodzące z różnych części kraju, obu płci, w wieku od 7—85 lat, z tym, że największa ilość przypada na wiek 20—50 lat.

Ogółem wśród 961 umysłowo chorych dodatnio reagujących było 495, reakcji wątpliwych 39, a ujemnych 427. Widzimy tu już przeciętny procent wyników dodatnich 51,5%, co w porównaniu ze zdrową ludnością stanowi dwukrotny wzrost. Wśród chorych, na mężczyzn przypada 478 osób, a na kobiety 483. Grupy te są mniej więcej równe. Mężczyzn z ujemnym odczynem było 245, z wątpliwym 21, a z dodatnim 212, co stanowi 44,3%. Kobiet zaś ujemnie reagujących było 182, wątpliwie 18, a dodatnio aż 283, co daje 58,59%. Mamy więc znów przewagę o przeszło 14% dodatnio reagujących kobiet w porównaniu z mężczyznami. Różnica jest wyraźna, ale nie tak wysoka jak w grupie zdrowej ludności, gdzie tłumaczyliśmy ją wyjątkowym zbiegiem okoliczności.

Wysoki odsetek reagujących dodatnio umysłowo chorych mógłby ktoś tłumaczyć wyższym przeciętnym wiekiem tej grupy w porównaniu z badaną zdrową ludnością. Aby to wyjaśnić na tabeli 8 zestawiłem badanych przeze mnie umysłowo chorych dzieląc ich na 7 grup według wieku, a oddzielnie każdą grupę według płci. Odsetki dodatnich wyników podane w dolnej rubryce, jak widzimy, różnią się od siebie dla poszczególnych grup wieku

w granicach 44,6% do 66,98%. Również i tym razem nie udało nam się potwierdzić stwierdzonego przez innych autorów wyraźnego, stopniowego wzrostu ilości dodatnio reagujących z wiekiem.

Tabela 8.
Wyniki próby śródskórnej w grupie umysłowo chorych.

wiek	3 - 10		11 - 20		21 - 30		31 - 40		41 - 50		51 - 60		61 - --	
płeć	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
dodat. +	--	--	23	14	59	56	69	62	68	52	53	18	11	10
% dod. +			62,0	42,0	49,6	41,8	65,7	44,9	57,6	43,3	72,6	54,5	36,6	58,8
wątpl. ±	--	--	1	--	2	6	4	7	6	6	2	1	3	1
ujemne -	1	3	13	19	58	72	32	69	44	62	18	14	16	6
liczba bad.	1	3	37	33	119	134	105	138	118	120	73	33	30	17
łącznie ♀♂	4		70		253		243		238		106		47	
liczba dod.	--		37		115		131		120		71		21	
% dod. +			52,8%		45,4%		53,9%		50,4%		67,0%		44,6%	

Ogólnie stwierdzić możemy wyraźną różnicę w ilości reagujących dodatnio z toksoplazminą pacjentów szpitala psychiatrycznego w porównaniu z zupełnie zdrową ludnością. Różnica ta występuje zarówno w porównaniu odsetek całych grup jak też w dokładniejszej analizie badanych osób, podzielonych według wieku lub płci.

Tabela 9.
Przebieg reakcji i nasilenie jej u umysłowo chorych w porównaniu z grupą osób zdrowych.

	ogólna liczba badan.	Reakcje dodatnie			Reakcje wątpliw.	Reakcje ujemne		
		> 30 mm	21 - 30	10 - 20		ginące po 48 h	bardzo słabe	zupełny brak
umysłowo chorzy	961	86 8,9%	132 13,7%	279 29,0%	36 3,7%	65 6,7%	13 1,3%	350 36,4%
zdrowi	681	61 8,9%	37 5,4%	72 10,5%	18 2,6%	98 14,3%	56 8,2%	339 49,7%

Zastanawiając się nad przyczyną tego, rozpatrzyć powinniśmy najpierw możliwość reakcji nieswoistych, które mogłyby tu odegrać jakąś rolę. Dla łatwiejszych rozważań porównałem na tabeli 9 obydwie grupy pod względem jakości spotykanych u nich reakcji. Okazuje się, że reakcji największych, tzn. przekraczających w swych wymiarach 30 mm w jednej i drugiej grupie było

8,9%. Reakcje słabsze w granicach 10—30 mm są częstsze u chorych, świadcząc zresztą o ich wyższym procencie zakażenia. Reakcji wątpliwych mamy w grupie chorych nieco więcej, bo 3,7% w porównaniu z 2,6%. Na uwagę zasługują wśród reakcji ujemnych 2 grupy, a więc reakcji bardzo słabych, które klasyfikuję za ujemne i reakcje, które występują dość wyraźnie po 24 godz., a giną prawie lub zupełnie po 48 godz. Te ostatnie uważamy za odczyny nieswoiste przy ogólnym alergicznym uczuleniu ustroju. I tu właśnie różnice przemawiają na korzyść grupy chorych umysłowo, wśród których było mniej takich osób.

Swoistości odczynów śródskórnych z toksoplazminą u chorych nie będę już omawiał, skoro zostało to dość dokładnie uwzględnione w pierwszej części niniejszej pracy i przykłady cytowane tam pochodzą właśnie z osób należących do tej grupy. Dodać tu mogę spostrzeżenie Thalhammer'a (1951), który podaje, że przy silnych uszkodzeniach mózgu, takich jak duże wodogłowie lub idiotyzm występuje zahamowanie odczynów skórnych podobnie jak u niemowląt, co mogłoby być wynikiem zahamowania funkcji wegetatywnych, które prawdopodobnie biorą udział w zjawiskach alergicznych. Pacjentów takich w badaniach swoich miałem również. Jeżeli jednak przyjmiemy to za słuszne, przemawiać to będzie za jeszcze większą ilością zakażonych toksoplazmozą, skoro część ich mogliśmy wskutek powyższego pominąć.

Pozostaje nam więc stwierdzenie, że osób zarażonych toksoplazmozą należy raczej poszukiwać wśród umysłowo chorych, aniżeli wśród zdrowej ludności. Inaczej mówiąc możemy postawić hipotezę, że toksoplazmoza odgrywa jakąś poważniejszą rolę w chorobach psychiatrycznych. Jest to naturalnie tylko ogólna uwaga nie poparta jeszcze w tej pracy dalszymi dowodami. We współpracy z psychiatrami prowadzimy tego rodzaju badania obejmujące mniejsze grupy, ale za to znacznie dokładniej badane, uwzględniając prócz wszystkich odczynów toksoplazmowych wszystkie możliwe badania kliniczne. Wyniki te zostaną opublikowane w oddzielnych pracach.

Tym razem doniesienie swe traktuję jako dalszy przykład stosowania masowych odczynów śródskórnych dla badań naukowych. Być może, że wyniki powyższe rzucą nieco nowe światło na etiologię niektórych zespołów objawowych psychiatrycznych. Nie mam naturalnie zamiaru stawiać przypuszczenia, że połowa

badanych przeze mnie pacjentów zdradza swe objawy obecne na skutek dawnych zakażeń toksoplazmą. Stwierdzam jedynie, że nieco więcej niż połowa tych osób jest zarażona toksoplazmą albo raczej była nią kiedyś zarażona. Wśród pacjentów tych znajduje się wielu chorych od urodzenia. Nie może się chyba wydawać dziwne, że dość częste toksoplazmozy wrodzone mogą być tego przyczyną. A jeżeli nawet zakażenia takie wygasły w pierwszych latach życia, to czy uszkodzenia tkanki mózgowej nie mogą predysponować tych osób do chorób umysłowych w późniejszym wieku, gdy inne warunki lub okoliczności zewnętrzne i wewnętrzne przyczynią się jeszcze do tego? To samo można by powiedzieć o toksoplazmozie nabytej, gdzie pasożyty wprawdzie częściej atakują narządy miąższowe, ale też zdradzają powinowactwo do ośrodkowego układu nerwowego.

Tabela 10.

Zestawienie badanych umysłowo chorych według rozpoznania klinicznego.

	Syphilis			Alcoholismus	Dem.sen.,Scler.sen.	Epilepsia	Schizophrenia					Paranoia	Psych.man.depres.	Psychosis reactiva	Neurosis	Psychopathia	Oligophrenia				variae
	Paralysis progr.	Lues cerebri	Tabes dorsalis				formae variae	Simplex	Maniacalis	Catatonica	Hebephrenia						formae variae	Debilitas	Imbecillitas	Idiotismus	
+	39	-	2	6	26	46	204	5	1	13	-	32	20	9	1	19	22	10	25	1	26
-	23	4	2	1	22	31	171	15	-	4	5	25	11	3	2	10	14	12	24	3	23
sa	52	4	4	7	48	77	375	20	1	17	5	57	31	12	3	29	36	22	49	4	49

Powstaje kwestia, czy toksoplazmoza znajduje swój wyraz częściej w takim lub innym obrazie klinicznym chorego umysłowo. Przedwcześnie byłoby o tym mówić. Opierając się jednak na uwadze podanej we wstępie tego rozdziału o nieregularnej lokalizacji zmian patologicznych w mózgu przy toksoplazmozie spodziewać się raczej możemy objawów różnorodnych. Ogniska toksoplazmatyczne uszkadzają różne partie mózgu lub opon, które w następstwie dawać mogą objawy czy zespoły dość różnorodne Uszkodzenia mechaniczne tkanki mózgowej często tylko mikroskopowo dostrzegalne nie zawsze muszą być bezpośrednią przyczyną obecnych stanów chorobowych, czasem jedynie predysponują tylko do choroby.

W tabeli 10 zestawiłem badanych pacjentów w grupy według rozpoznania klinicznego. Nie zawsze podział ten jest słuszny, skoro niektórzy mogliby być zaliczeni do dwóch grup równocześnie. Poza tym w najliczniejszej grupie schizofreników dla większości nie dysponuje dokładniejszym rozpoznaniem, co do rodzaju schizofrenii. Jak widać z tabeli, gdzie podano tylko ilości osób dodatnich i ujemnych w próbie śródskórnej nie podając procentów ze względu na niskie cyfry, zakażonych toksoplazmą znajdujemy wszędzie. Żadnych więc konkretnych wniosków co do toksoplazmozy jako przyczyny tej lub innej choroby nie możemy z tego wyciągać. U wielu na pewno zarażenie toksoplazmą nie ma żadnego wpływu na obecny stan ich zdrowia, np. przy zatruciach alkoholowych lub w chorobach kiłowego pochodzenia. Jeżeli jednak uda się choć tylko w pewnym niedużym procencie chorych wykazać toksoplazmozę jako przyczynę bezpośrednią lub pośrednią ich obecnego stanu zdrowia, będzie to już ważnym osiągnięciem wykazującym również społeczne znaczenie toksoplazmozy.

VI. Streszczenie wyników i wniosków

W ostatnich latach stwierdza się coraz częściej duże znaczenie toksoplazmozy, której poznanie pozwala nam na zrozumienie wielu niejasnych i nie rozpoznawanych dotąd przypadków klinicznych, toteż diagnostyka tej choroby jest problemem najpilniejszym do opracowania. Stwierdzając wielkie trudności w wykonywaniu na szerszą skalę prób serologicznych, w obecnej swej pracy, dokładniej zająłem się odczynem alergicznym — śródskórnym, łatwym i tanim. Omówione zostały przyczyny pewnej niechęci badaczy do odczynu skórnego, która znajdowała swój wyraz w szeregu prac i publikacji. Odczyn śródskórny z toksoplazminą potraktowany tu został monograficznie, obejmując niemal wszystkie dotyczące go tematy, jak również uwzględniając całe odnośne światowe piśmiennictwo.

Cztery serie antygenów produkowałem według przepisu Frenkel'a (1948) wprowadzając jednak drobne modyfikacje oraz porównując i analizując jakość różnych antygenów. Technika produkcji antygenu i sposób wykonywania próby omówione zostały krytycznie uwzględniając nawet najdrobniejsze szczegóły, z myślą, że próba ta w przyszłości znajdzie szerokie zastosowanie.

U 1.652 osób prześledziłem w ciągu 48 godzin przebieg reakcji. Na podstawie dokładnej analizy wymiarów odczynu w stosunku do czasu starałem się wprowadzić nowe kryteria oceny próby. Próba z toksoplazminą jest odczynem alergicznym zapalnym ze stosunkowo długim okresem inkubacji, dochodzącym niekiedy do 48 godz. Opierając się na tym, uważam reakcje powstające szybko już po kilku godzinach oraz znikające po 48 godz. za odczyny nieswoiste.

U 40 osób prześledziłem wpływ reakcji z toksoplazminą na zmiany w składzie krwi obwodowej. Dodatni odczyn nie zmienia leukocytozy i nie wywołuje eozynofilii.

Dokładnie została omówiona sprawa swoistości odczynów śródskórnych jako najważniejsza dla oceny jej wartości. Opierałem się tu na własnych spostrzeżeniach i badaniach oraz na szczegółowej analizie wszystkich prac dotyczących tego tematu. Próba z toksoplazminą nie występuje nieswoiście u osób zakażonych innymi pasożytami lub zarazkami. Stwierdziłem to między innymi u ludzi chorych na malarię (w różnych stadiach), kiłę, gruźlicę itd. Obserwuje się dużą zgodność wyników próby śródskórnej z odczynami serologicznymi, wiązaniem dopełniacza i próbą barwną. Wszystko to przemawia wyraźnie za dużą swoistością odczynów śródskórnych.

Niewątpliwą wadą próby śródskórnej jest niemożność odróżniania przy jej pomocy zarażeń czynnych od utajonych. Próbą rozwiązania tej trudności jest wprowadzenie przez Thalhammer'a i Janicek (1951) alergometrii. Dokładnie zostały omówione trudności odczytywania i interpretacji wyników przy alergometrii, niezgodność pewnych kryteriów stosowanych przez Gröera oraz Thalhammer'a itp. Wprowadziłem zasadę przyjmowania wartości średnich powstałych ze zmian po 24 godz. i po 48 godz. Na 100 osób dodatnio reagujących przy pomocy alergometrii stwierdziłem pleoestezję u 39, homodynamię u 28, a pleoergię u 33. Uderza dość duża różnica w ilości odczynów pleoestetycznych (39%) w porównaniu z wynikami w Wiedniu (21%). Przemawia to na korzyść alergometrii, ponieważ badane przez nas osoby były bardziej podejrzane o czynne zakażenie toksoplazmowe.

Na podstawie otrzymanych wyników należy przyjąć próbę z toksoplazminą jako zupełnie dobrą i swoistą. Jej wyniki ujemne

u niemowląt i dzieci do lat 2 nie dowodzą jeszcze braku zarażenia z powodu niewykształconej w tym wieku reaktywności organizmu na ten antygen. U starców, na skutek zaniku skóry, mogą również powstawać fałszywe ujemne wyniki. Biorąc jednak pod uwagę całość, próba śródskórna powinna jako łatwa znaleźć szerokie zastosowanie w praktyce lekarskiej, w badaniach epidemiologicznych i naukowych.

W drugiej części omówione zostały badania, które są ilustracją wspomnianych potrójnych możliwości zastosowania próby.

W praktyce lekarskiej odczyn śródskórny winien być często stosowany, szczególnie u osób dorosłych, podejrzanych o toksoplazmozę. Jako łatwa próba orientacyjna zaoszczędza wiele czasu i kosztów, które pociągają za sobą odczyny serologiczne. Dopiero w wypadku dodatnim wskazane jest dalsze dokładne badanie pacjenta w kierunku toksoplazmozy. Potwierdzenie zakażenia niezależnie od wyników badań serologicznych również odczynem alergicznym, a więc opartym na innych zasadach, ma dużą wartość rozpoznawczą.

Omówionych zostało pokrótce 10 przypadków zakażeń toksoplazmą. Ze względu na charakter pracy szczególną uwagę zwrócono na wykonywane u nich próby śródskórne oraz wyniki alergometrii. Można się spodziewać, że ta ostatnia metoda znajdzie praktyczne zastosowanie również w różnicowaniu zakażeń utajonych u kobiet ciężarnych. Chodzi tu o wybranie wśród dużej ilości zakażonych takich przypadków, gdzie pasożyty mogą być przeniesione na potomstwo. Jeżeli spostrzeżenia nasze okażą się słuszne w badaniach na większym materiale, mieć mogą ważne znaczenie choćby tylko dla stosowania leczenia u wybranych osób. Alergometria przyczynić się może też do łatwiejszego śledzenia przebiegu zakażeń, ich rozwoju i wygasania, względnie skuteczności podawanych leków. Omówione przypadki są również ilustracją występowania toksoplazmozy na naszym terenie, jej różnych postaci od utajonych, ale niebezpiecznych dla potomstwa, do czynnych wrodzonych i nabytych.

Dalszym przykładem zastosowania próby śródskórnej z toksoplazminą są przeprowadzone badania epidemiologiczne u 681 zdrowych mieszkańców Gdańska w wieku 15—60 lat. Okazało się, że przeciętny odsetek zakażonych wynosi dla naszego terenu 25%. Stwierdza to powszechność zakażeń toksoplazmozą również w na-

szym kraju. Wyraźnego zwiększenia się procentów zakażonych z wiekiem nie zauważono. Tłumaczą to wyjątkowe okoliczności, a mianowicie włączenie do badań dużej grupy młodych stosunkowo osób z dwóch podobnych środowisk, gdzie dodatnie wyniki były niezwykle częste. Omówione zostały przypuszczalne przyczyny tego. Doświadczenie to jest również przykładem celowości stosowania próby i wykrywania przy jej pomocy środowisk bardzo podejrzanych, na które należy zwrócić szczególną uwagę. Wczesne wykrycie źródła zarazków zapobiec może wielu niepowetowanym stratom. Z podanych wyżej powodów różnice częstości zakażeń poszczególnych płci są w badaniach moich niezwykle wysokie, skoro u mężczyzn stwierdzono 10,1% zakażonych, a u kobiet aż 39,4%.

W badaniach typu naukowego wykazałem zastosowanie próby z toksoplazminą dla stwierdzenia roli toksoplazmozy wśród chorób psychiatrycznych. Wśród 961 pacjentów szpitala dla nerwowo i umysłowo chorych próba z toksoplazminą wypadła dodatnio aż w 51,5%. Zarówno wynik ogólny jak i poszczególne dotyczące różnych grup wieku wskazują przynajmniej dwukrotnie wyższy procent osób zakażonych w porównaniu z ludnością zdrową. Rzuca to nowe światło na etiologię niektórych chorób umysłowych, rozwijających się czy to w następstwie zakażeń toksoplazmowych, czy też na podłożu zmian po przebytych zarażeniach. Dalsze bardziej szczegółowe badania rozwiną dokładniej obecne spostrzeżenia. Na podstawie zestawień u różnych chorych wydaje się, że toksoplazmoza nie jest przyczyną jakiegoś jednego określonego zespołu objawów psychiatrycznych, ale dość różnorodnych obrazów klinicznych. Potwierdza to też często stwierdzana przy tej chorobie różnorodna lokalizacja zmian patologicznych w centralnym układzie nerwowym.

Wszystkim osobom, które dopomogły mi w różny sposób do wykonania tej pracy, a szczególnie najbliższym współpracownikom, dr Z. Hirschlerowej i asyst. techn. H. Szymańskiej, składam serdeczne podziękowanie. Dyrektorom Państwowego Szpitala dla nerwowo i umysłowo chorych w Kocborowie dr Z. Jaroszewskiemu i dr Kuczewskiej dziękuję za umożliwienie mi przeprowadzenia na ich terenie badań.

PIŚMIENNICTWO

1. Adams F. H., Kabler P., Cooney M. and Adams J. M. — Diagnostic tests for toxoplasmosis. Pediatrics, **4**, 4:490—497, 1949.
2. Biagi F. — Cutirreacciones con toxoplasmina en Tampico. Rev. Med. Hosp. Gral. (Mexico), **14**, 4:191—195, 1951.
3. Biagi F. — Nota sobre algunas Toxoplasmino-reacciones en leprosos. Medicina, **32**, 653:2—4, 1952.
4. Buttitta P. L. e Terrana V. — Risultati di intradermoreazione alla toxoplasmina eseguita sistematicamente in un gruppo di ammalati. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., **27**, 1—2, 1951.
5. Buttitta P. L. — Isolamento nel topolino e nell'novo embrionato di un ceppo di „Toxoplasma hominis" dal liquor di una ammalata a reazione cutanee e tintoriali positive. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., **27**, 1—2, 1951.
6. Drexler K. — Ein Fall von periodisch-rezidivierender Toxoplasmose bei Erwachsenen. Wien-Zeitschr. inn. Med., **33**, 5:195—200, 1952.
7. Feldman H. A. and Sabin A. B. — Skin reactions to Toxoplasma antigen in people of different ages without known history of infection. J. Clin. Investig. **28**:780, 1949. Pediatrics, **4**:798—804, 1949.
8. Fisher O. D. — Toxoplasma infection in english children. A survey with toxoplasmin intradermal antigen. Lancet **2**, 20:904—6, 1951.
9. Fois A. e Vullo C. — Osservazioni sulla reattivita cutanea alla toxoplasmina nella provincia di Sassari. Pediatria (Napoli), **60**, 1—2, 44—50, 1952.
10. Frenkel J. K. — Dermal hypersensitivity to *Toxoplasma* antigens (toxoplasmins). Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. **68**:634—639, 1948.
11. Frenkel J. K. — Uveitis and toxoplasmin sensitivity. Amer. J. Ophthalmol., **32**, 6:127—135, 1949.
12. Frenkel J. K. — The pathogenesis, diagnosis and treatment of human toxoplasmosis. J.A.M.A., **140**, 4:369—377, 1949.
13. Frenkel J. K. and Friedlander S. — Toxoplasmosis. Pathology of neonatal disease, pathogenesis, diagnosis and treatment. Publ. Health Serv. Publ. Nr **141**:1—107, 1951.
14. Keller W. und Vivell O. — Über die klinische und epidemiologische Bedeutung des Antikörpernachweises gegen das *Toxoplasma gondii* mit dem Sabin-Feldmanschen Farbtest. Z. f. Kinderheilk., **70**:42—60, 1952.
15. Kozar Z. — Odczyny immunobiologiczne stosowane przy toksoplazmozie. Przegl. Epidemiol., **4**:213—228, 1951.

16. Sabin A. B. — Symposium: Toxoplasmosis. Diagnosis and treatment. Trans. Am. Ac. Ophthalm. a. Otolar. :190—206, 1950.
17. Thalhammer O. — Die Teste auf Toxoplasmose. Oest. Z. f. Kinderheilk., **6**, 1:53—66, 1951.
18. Thalhammer O. — Der Stand der Toxoplasmoseforschung in Wien. Wien, Klin. Wochenschr. **63**, 32:565—569, 1951.
19. Thalhammer O. — Erfahrungen mit Toxoplasmose in Wien vom Nov. 1949 bis Nov. 1950. Klin. Med. Wien. **6**, 5:204—209, 1951.
20. Thalhammer O. — Vergleichender Untersuchungen zwischen dem Sabin-Feldmanschen Farbtest auf Toxoplasmose und dem Toxoplasminhauttest. Zeitschr. f. Kinderheilk. **72**:67—69, 1952.
21. Thalhammer O. und Janicek L. — Allergometrie bei Toxoplasmose. Ein differentialdiagnostischer Versuch. Ann. Pediatr. **177**, 22:116—121, 1951.
22. Tolentino P. e Razzi A. — Risultati dell'intradermoreazione alla toxoplasmina in varie eta e in relatione ai test sierologici. Atti del II Congr. Soc. Ital. Mal. Inf. e Paras. 3—10, 1950.
23. Tolentino P. — Le reazioni immunologiche per la toxoplasmosi ed il loro significato diagnostico ed epidemiologico. Min. Med. **1**, 9, 1950.
24. Vivell O. — Vergleichende Untersuchungen zwischen dem Sabin-Feldmanschen Farbtest auf Toxoplasmose und dem Toxoplasminhauttest. Z. f. Kinderheilk., **70**:270, 1952.
25. Vivell O. — Schlusswort zur vorstehenden Arbeit von O. Thalhammer, Wien. Z. f. Kinderheilk. **72**:70—71, 1952.

Uwzględnione zostało piśmiennictwo tylko dotyczące próby śródskórnej z toksoplazminą. Inne cytowane prace znajdą się w pełnej bibliografii w przygotowywanej do druku monografii na temat toksoplazmozy.

Adres autora:
Państwowy Instytut Medycyny Morskiej i Tropikalnej
Gdańsk-Wrzeszcz — Morska 1 c

РЕЗЮМЕ

За последние годы все чаще устанавливают большое значение токсоплазмоза, изучение которого дает возможность понять и выяснить много неясных и нераспознаваемых до сих пор клинических случаев. Поэтому диагностика этой болезни является проблемой, требующей самого спешного разрешения. Описав большие затруднения, преодоления которых требуют применяемые в широком масштабе серологические пробы, автор занялся в настоящей работе более подробно аллерго-межкожной реакцией, весьма легкой в употреблении и дешевой.

Автор рассмотрел причины некоторого отрицательного отношения исследователей к кожной реакции, о чем свидетельствует целый ряд научных работ и публикаций. Межкожную реакцию с токсоплазмином автор рассматривает монографически, анализируя ее, по мере возможности, всесторонне и учитывая всю мировую научную литературу касающуюся этого вопроса.

Автор выработал четыре серии антигенов по рецепту Френкеля (1948), с некоторыми маленькими модификациями, сравнивая и анализируя качество различных антигенов. Как техника продукции антигена, так и способ проведения пробы автором описаны критически при учете даже самых маленьких деталей, с надеждой, что эта проба в будущем найдет широкое распространение.

Автор проследил ход реакции у 1652 лиц в течение 48 часов. На основании точного анализа, размеров реакции по отношению к времени, автор пробовал ввести новые критерии для оценки пробы.

Проба с таксоплазмином представляет собой аллергическую воспалительную реакцию со сравнительно продолжительным периодом инкубации, доходящим иногда до 48 часов. Основываясь на этом, автор считал реакции возникающие быстро т. е. спустя несколько часов и исчезающие спустя 48 часов несвоеобразными реакциями.

У 40 лиц автор наблюдал влияние реакции с токсоплазмином на изменения в составе периферической крови. Положительная реакция не изменяет лейкоцитоза и не вызывает эозинофилии.

Точному обсуждению подвергся вопрос своеобразия межкожных реакций, самый важный для оценки их пригодности. Автор основывался при этом на своих собственных наблюдениях и исследованиях, а также на подробном анализе всех работ, относящихся к этому вопросу. Проба с токсоплазмином является всегда своеобразной у людей, зараженных иными паразитами или микробами. Автор нашел подтверждение этого у людей больных малярией (в различных ее стадиях), сифилисом, чахоткой и т. д. Наблюдается большое согласие результатов межкожной пробы с серологическими реакциями, связыванием комплемента и пробой окрашивания. Все это свидетельствует о большом своеобразии межкожных реакций.

Несомненным недостатком межкожной пробы является невозможность отличить активные инфекции от скрытых. Для устранения выше указанного недостатка Тальгаммер и Яницек пробовали ввести аллергометрию (1951). Автором подробно описываются все затруднения, связанные с установлением и интерпретацией результатов, получаемых при помощи аллергометрии, взаимное несогласие критериев, применяемых Греером и Тальгаммером и т. п. В качестве критерия автор принял средние величины, возникшие из изменений спустя 24 часов и 48 часов.

На 100 человек положительно реагирующих была установлена плеоэстезия у 39, гомодинамия у 28, а плеоэргия у 33 лиц. Бросается в глаза довольно большая разница в количестве плеоэстезических реакций (39%) в сравнени с результатами, полученными в Вене (21%). Это говорит в пользу аллергометрии, так как испытываемые нами лица были сильно заподозренные в активном токсоплазматическом заражении.

На основании полученных автором результатов следует принять пробу с токсоплазмином за вполне пригодную и своеобразную. Ее отрицательные результаты, полученные у младенцев и детей до 2-х лет еще не доказывают отсутствия заражения, ибо в этом возрасте еще не сформировалась способность организма к реагированию на этот антиген.

У старцев, вследствие атрофии кожи, можно также получать неверные отрицательные результаты. Однако, принимая во вни-

мание пробу в целом, она должна, как весьма легкая, широко применяться в медицинской практике, в эпидемиологических и научных исследованиях.

Во второй части работы автор описывает исследования, хорошо иллюстрирующие возможность использования межкожной пробы в трех выше упомянутых направлениях.

В медицинской практике межкожная реакция должна часто применяться, особенно у взрослых лиц, заподозренных в токсоплазмозе. Как весьма легкая ориентировочная проба дает большую экономию времени и денежных средств, которых требуют серологические реакции. Лишь в положительном случае рекомендуется подвержение пациента дальнейшим более подробным исследованиям для обстоятельного установления и лечения токсоплазмоза. Подтверждение заражения, независимо от результатов серологических исследований, также при помощи аллергической реакции имеет большую диагностическую ценность.

Автор описывает коротко в своей работе 10 случаев заражения токсоплазмозом. Ввиду на характер работы особое внимание автор обратил на производимые у больных межкожные пробы а также на результаты полученные при помощи аллергометрии. Можно надеяться, что этот последний метод найдет практическое применение в дифференцировании скрытых заражений у беременных женщин. Целью этого является выделение из большого количества больных таких случаев, где паразиты могли бы быть перенесены на потомство. Если эти наблюдения найдут подтверждение на более обширном материале, то это может иметь очень важное значение, по крайней мере, для лечения избранных лиц. Аллергометрия может также в высокой степени облегчить изучение хода инфекции, ее развития и угасания, а также дает возможность следить за эффективностью применяемых лечебных средств. Описанные автором случаи являются также хорошей иллюстрацией выступания токсоплазмоза в Польше, его разных видов, от скрытых, но опасных для потомства, до активных, врожденных и приобретенных.

Дальнейшим примером применения межкожной пробы с токсоплазмином являются эпидемиологические исследования произведенные на 681 здоровых жителях г. Гданьска в возрасте от 15 до 60 лет. Оказалось, что средний процент зараженных равняется 25%. Это свидетельствует о широком распростра-

нении токсоплазмоза также и в Польше. Ясно выраженного увеличения количества зараженных в связи с возрастом автор не наблюдал. Это объясняется исключительными обстоятельствами, а именно исследованиям подверглась очень большая группа сравнительно молодых лиц, происходящих из двух приблизительно аналогичных сред, где положительные результаты получались очень часто. Автор в своей работе анализирует эвентуальные причины этого явления. Полученный таким образом опыт может тоже служить доводом целесообразности применяния пробы и обнаруживания при ее помощи заподозренных в этой болезни местностей, на которые следует обратить особое внимание. Раннее обнаружение источника паразитов может предохранить нас от многих невозместимых потерь. По указанным выше причинам разница в частоте заражений токсоплазмозом у обоих полов необыкновенно велика, так как у мужчин обнаружено 10,1% зараженных, а у женщин 39,4%.

В чисто научных исследованиях автор занялся при помощи межкожной пробы с токсоплазмином установлением, какую роль играет токсоплазмоз в душевных заболеваниях. На 961 пациентов пребывающих на излечении в больнице для нервных и душевных больных у 51,5% лиц проба с токсоплазмином дала положительные результаты. Как общий результат, так и отдельные результаты, относящиеся к разным возрастным группам, указывают на почти два раза высший процент зараженных лиц в сравнении со здоровым населением. Этот факт бросает новый свет на этиологию некоторых душевных заболеваний, развивающихся или вследствие токсоплазматических инфекций, или на основе изменений, происшедших вследствие минувших заражений. Дальнейшие, более подробные исследования, быть может, дополнят пока еще слишком общие наблюдения.

На основании сопоставления хода болезни у разных больных кажется, что токсоплазмоз не является причиной какого-то одного определенного комплекса симптомов душевных заболеваний, но сравнительно разных клинических картин. Это подтверждает еще часто наблюдаемая при этой болезни разная локализация патологических изменений в центральной нервной системе.

SUMMARY

In recent years it has been frequently ascertained that great importance is attached to toxoplasmosis. Closer understanding of this pathologic unit enables us to get an insight into many hitherto obscure and undiagnosed clinical cases. The diagnosis of the diseases is therefore a problem, the elaboration of which is of the greatest urgency. Having ascertained that considerable difficulties exist in carrying out serologic tests on a large scale, this present work deals with an analysis of the intradermal allergic test, one, that is easily carried out and economical. Discussed are the reasons for a certain reluctance displayed by investigators towards the skin test, what has been expressed in a number of publications. The toxoplasmin intradermal test has been dealt with here monographically: discussed are problems concerning it and taken into consideration is the world literature on the subject.

The author produced four series of antigens according to the method described by F r e n k e l (1948) however, introduced were slight modifications and carried out was a comparison and analysis of the quality of the various antigens. The technique of producing the antigen and the method of executing the test are discussed critically: even the smallest details were taken into account, having in mind that in the future the test will be widely applied.

The course of the reaction was studied for 48 hours in 1652 persons. On the basis of a detailed analysis of the extent of the reaction in relation to the time interval, the author endeavoured to introduce new criteria for evaluating the test.

The toxoplasmin test is an inflammatory allergic reaction, with a comparatively long period of incubation, occasionally extending up to 48 hours. Basing his opinion on the latter fact, the author considers that reactions occurring quickly, already

after several hours, as well as ones that recede after 48 hours, are non-specific.

In 40 persons the author investigated the influence of the toxoplasmin test upon the composition of the peripheral blood. A positive reaction neither alters the leucocytosis, nor produces eosinophilia.

Discussed in detail is the specifity of intradermal tests, this being of the greatest importance for their evaluation. The author based his conclusions on his own observations and investigations, as well as on a detailed analysis of results of researches on this subject. The test with toxoplasmin does not occur non-specifically in persons infected with other parasites or pathogenic organisms. This was confirmed by the author in patients, including those affected with malaria (in various stages), syphilis, tuberculosis, etc. Considerable agreement between the results of the intradermal test with serologic, complement-fixation, and dye tests was noted. All this points distinctly to the high specificity of intradermal test.

Undoubtedly, a drawback of the intradermal test is the fact that by its means it is impossible to distinguish active infections from latent ones. Allergometry, introduced by Thalhammer and Janicek (1951), is an attempt to solve this difficulty. Discussed in detail are the difficulties in reading and interpreting the results in allegometry, the disagreement of certain criteria applied by Groer and Thalhammer, etc. The author introduces the principle of accepting the mean values obtained from changes after 24 hours and after 48 hours. In 100 persons reacting positively, by means of allergometry the author discovered pleoesthesia in 39, homodynamia in 28, and pleoergy in 33. Striking is the quite considerable difference in the number of pleoesthetic reactions (39%) in comparison with the results arrived at in Vienna (21%). This speaks in fovour of allergometry, inasmuch as the persons examined by the author were suspected in a higher degree of active toxoplasmic infection.

On the basis of the obtained results, the test with toxoplasmin must be accepted as being altogether reliable and specific. Its negative results in infants and children up to an age of two years, are no proof of a lack of infection, inasmuch as at that

age recativity of the organism to the above mentioned antigen is not yet developed. In old people, in consequence of skin atrophy, false negative results may also occur. However, taking pros and cons. into consideration, the intradermal test, ought to find wide application in medical practice, in epidemiological and scientific investigations.

In the second part of the paper are discussed results of investigations that illustrate the above mentioned threefold possibilities of applying the test.

In medical practice, the intradermal test should be frequently performed, particularly in adults suspected of toxoplasmosis. As an preliminary test, it saves much time and expenses entailed by serologic tests. Only in a positive case is it indicated to carry out further detailed examination of the patient for toxoplasmosis. Confirmation of the infection independently of the results of serologic examinations, by means of an allergic test (i.e., a test based on different principles), is of great diagnostic value.

Briefly discussed are 10 cases of toxoplasma infection. In view of the character of the author's investigations, special attention was directed to intradermal tests performed in these cases, and to the results of allergometry. It is to be expected that the latter method will find practical application also in the differentiation of latent infections in pregnant women. It is a matter of selecting, from among a large number of infected patients, such cases in which the parasites may be transmitted to the offspring. If the author's obserwations prove to be correct in investigations carried out on a larger material, they may be of great importance, if only for the introduction of treatment in selected persons. Allergometry, also, may contribute to an easier tracing of the course of infections, their development and extinguishment, or the efficiency of the administered remedies. The discussed cases also illustrate the occurrence of toxoplasmosis in Poland, as well as the various forms of the disease: from latent ones that are nevertheless dangerous for the offspring, to active ones, congenital and acquired.

A further example of applying the intradermal test with toxoplasmin are the epidemiological studies carried out on 681 healthy persons, from 15 to 60 years old, inhabitants of Gdańsk. It was

discovered that the mean percentage of infected persons in Gdańsk amounts to 25%. This establishes the fact that also in Poland toxoplasma infections are widespread. The percentage of infected persons was not observed to display a distinct increase with age. This is explainable by exceptional circumstances: inclusion, in the author's investigations of a large group of comparatively young persons from two similar environments, where positive results were uncommonly frequent. The probable causes thereof are discussed. The latter experiment is also an example showing the suitableness of employing the above mentioned test and of discovering higly suspected centres to which particular attention should be directed. An early discovery of the source of the pathogenic organisms may prevent numerous irreparable losses. For the reasons quoted above, the differences in the incidence of infections in the separate sexes are, in the author's investigations, unusually high since in males it was discovered that 10,1% were infected, and in females, no less than 39,4%.

In scientific investigations, the author demonstrated the suitableness of the test with toxoplasmin for discovering the part played by toxoplasmosis among psychiatric diseases. In 961 patients of a hospital for nervous and mental diseases, the toxoplasmin test was positive in no less than 51,5%. Both the general result and the separate ones pertaining to various age-groups, demonstrate that there is at least a twofold increase in the number of infected persons in comparison with the healthy population. This sheds new light on the etiology of certain mental diseases developing either in consequence of toxoplasmic infections, or on a substratum of changes resulting from previous infections. Future, more detailed, studies will supplement undoubtedly the present general observations. On the basis of tabulations pertaining to various patients, it seems that toxoplasmosis produces quite diverse clinical pictures, and not a single determined psychiatric syndrome. This is also confirmed by the fact that in the discussed disease it is frequently discovered that there is a diverse localization of pathologic lesions in the central nervous system.

Papier druk. sat. III kl. 80 g. Format 70x100 Ark. druku 4 1/2
Acta Parasit. Polon. I,8, 1953 Lub. Druk. Pras. Lublin, ul. M. Buczka 12. Zam. Nr 2067 8 VII.53
800 egz. A-4-13391 Data otrzymania manuskryptu 8.VII.53. Data ukończenia druku 10.X.53